

CT/JP99/05528

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

07.10.99

REC'D 26 NOV 1999

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1998年10月14日

出 願 番 号  
Application Number:

平成10年特許願第292423号

出 願 人  
Applicant(s):

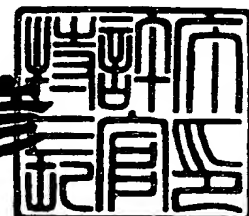
塩野義製薬株式会社

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年11月12日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近 藤 隆 彦



出証番号 出証特平11-3078005

【書類名】 特許願

【整理番号】 A005937

【提出日】 平成10年10月14日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D209/18  
A61K 31/40

【請求項の数】 51

【発明の名称】 虚血再灌流障害治療または予防剤

【発明者】

【氏名】 藤堂 省

【住所又は居所】 北海道札幌市中央区宮ヶ丘 3 - 3 - 1 - 311

【特許出願人】

【識別番号】 000001926

【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100108970

【弁理士】

【氏名又は名称】 山内 秀晃

【電話番号】 06-455-2056

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 044602

---

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9720909

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 虚血再灌流障害治療または予防剤

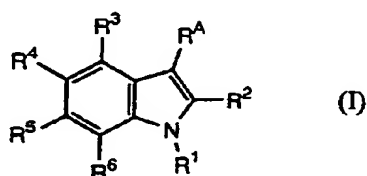
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 s P L A<sub>2</sub>阻害剤を有効成分として含有する虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 2】 s P L A<sub>2</sub>阻害剤が I I 型 P L A<sub>2</sub>阻害剤である請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 3】 一般式 (I) :

【化 1】



【式中、R<sup>1</sup>は (a) C7-C20アルキル、C7-C20アルケニル、C7-C20アルキニル、炭素環基、または複素環基、(b) 1またはそれ以上、それぞれ独立して、非妨害性置換基から選択される基によって置換された (a) で示した基、または-(L<sup>1</sup>)-R<sup>7</sup> (式中、L<sup>1</sup>は水素原子、窒素原子、炭素原子、酸素原子、および硫黄原子から選択される 1~18 原子の 2 価の連結基であり、以下の原子の組み合わせから選択される基 ; i) 水素原子と炭素原子のみ、ii) 硫黄原子のみ、iii) 酸素原子のみ、iv) 水素原子と窒素原子のみ、v) 水素原子、炭素原子、および硫黄原子のみ、および vi) 水素原子、炭素原子、および酸素原子のみ、R<sup>7</sup>は (a) または (b) から選択される基) から選択される基 ;

R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン、C1-C3アルキル、C3-C4シクロアルキル、C3-C4シクロアルケニル、C1-C3アルキルオキシ、またはC1-C3アルキルチオ ;

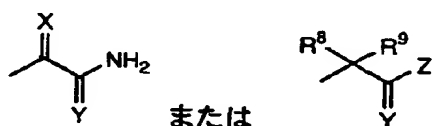
R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して水素原子、非妨害性置換基、または-(L<sup>2</sup>)-(酸性基) (式中、L<sup>2</sup>は酸性基との連結基を示し、酸性基との連結基の長

さは 1~5 である)。ただし、 $R^3$  または  $R^4$  のどちらか一方は  $-(L^2)-$  (酸性基) である。;

$R^5$  および  $R^6$  は、それぞれ独立して水素原子、非妨害性置換基、炭素環基、非妨害性置換基で置換された炭素環基、複素環基、または非妨害性置換基で置換された複素環基; および、

$R^A$  は式:

【化 2】

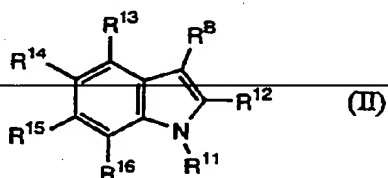


(式中、 $R^8$  および  $R^9$  はそれぞれ独立して、水素原子、C1-C3 アルキル、またはハロゲン; X および Y はそれぞれ独立して酸素原子または硫黄原子; Z は  $-\text{NH}_2$  または  $-\text{NHNH}_2$ ) で表わされる基]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

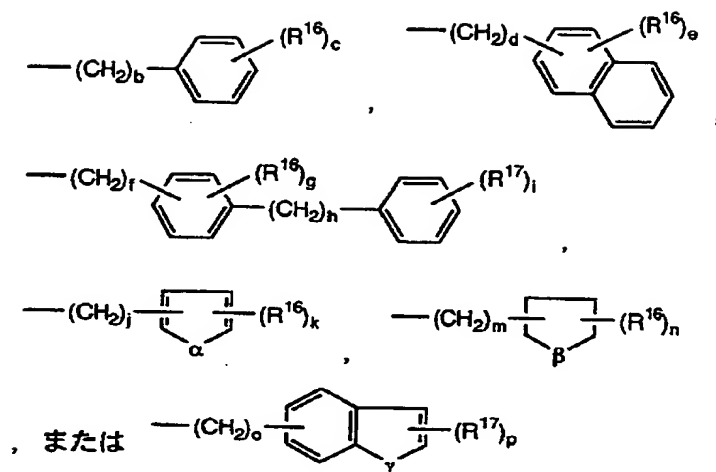
【請求項 4】 一般式 (II) :

【化 3】



[式中、 $R^{11}$  は、 $-(\text{CH}_2)_a-\text{R}^{10}$  ( $a$  は 1~6 の整数、 $R^{10}$  は式:

## 【化 4】



(式中、 $b$ 、 $d$ 、 $f$ 、 $h$ 、 $j$ 、 $m$ 、および $o$ はそれぞれ独立して $0 \sim 2$ の整数、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立してハロゲン、 $C1-C10$ アルキル、 $C1-C10$ アルキルオキシ、 $C1-C10$ アルキルチオ、フェニル、および $C1-C10$ ハロアルキルから独立に選択される基、 $\alpha$ は酸素原子または硫黄原子、 $\beta$ は $-CH_2-$ または $-(CH_2)_2-$ 、 $\gamma$ は酸素原子または硫黄原子、 $c$ 、 $i$ 、および $p$ は $0 \sim 5$ の整数、 $e$ は $0 \sim 7$ の整数、 $g$ は $0 \sim 4$ の整数、 $k$ および $n$ はそれぞれ独立して $0 \sim 3$ の整数)で表わされる基；

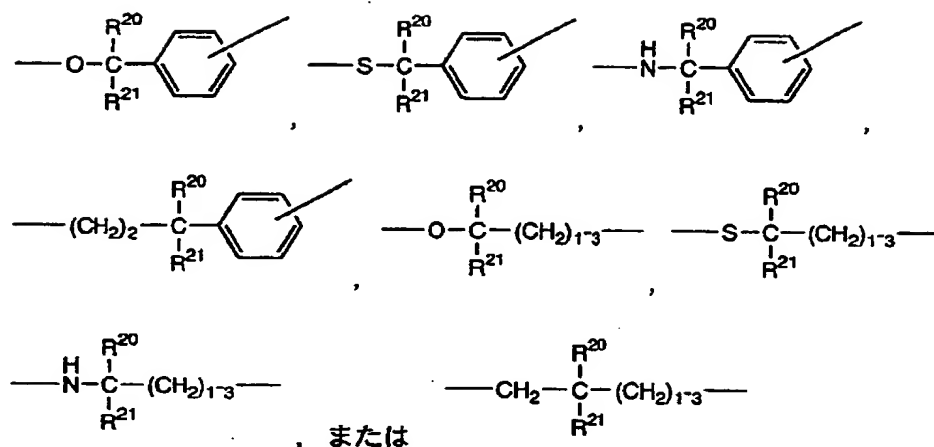
$R^{12}$ はハロゲン、 $C1-C3$ アルキル、または $C3-C4$ シクロアルキル；

$R^{13}$ は水素原子または $-(L^3)-R^{18}$  (式中、 $L^3$ は $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH(CH_3)-$ 、または $-O-CH(CH_2CH_2Ph)-$ 、 $R^{18}$ は $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、または $-P(O)$

$(OH)_2$ 、 $Ph$ はフェニルを示す)；

$R^{14}$ は水素原子または $-(L^4)-R^{19}$  (式中、 $L^4$ は式：

## 【化 5】

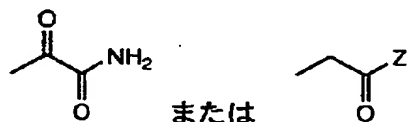


(式中、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  はそれぞれ独立して、水素原子、C1-C10アルキル、C1-C10アラルキル、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、またはハロゲン)、 $R^{19}$  は  $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、または  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、ただし、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は同時に水素原子ではない；

$R^{15}$  および  $R^{16}$  はそれぞれ独立して水素原子、C1-C6アルキル、アラルキル、C1-C6アルキルオキシ、C1-C6アルキルチオ、C1-C6ヒドロキシアルキル、C2-C6ハロアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、C1-C6アルキルオキシカルボニル、アリアルオキシ、アリアルチオ、炭素環基、または複素環基；

$R^B$  は式：

## 【化 6】

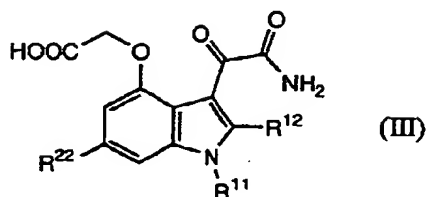


(式中、Z は前記と同意義) ]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 5】 一般式 (I I I) :

【化 7】

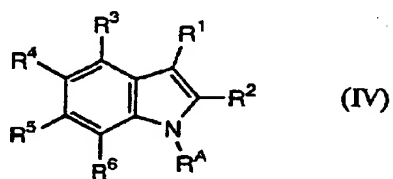


(式中、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は前記と同意義、 $R^{22}$  は水素原子、C1-C6 アルキル、カルボキシ、炭素環、または複素環)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 6】 一般式 (I V) :

【化 8】

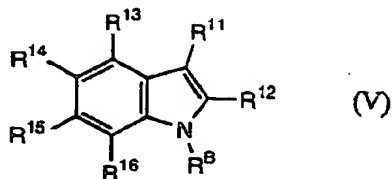


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^A$  は前記と同意義。ただし、 $R^3$  または  $R^4$  のどちらか一方は  $-(L^2)-$  (酸性基) である。)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 7】 一般式 (V) :

【化 9】

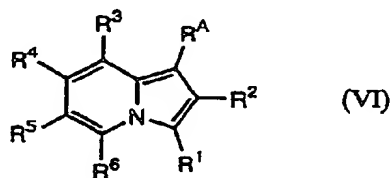


(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および  $R^B$  は前記と同意義。ただし、 $R^{13}$  および  $R^{14}$  は同時に水素原子ではない)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 8】 一般式 (VI) :

【化 10】



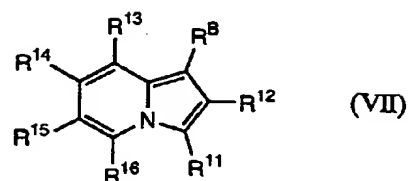
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^A$  は前記と同意義。ただし、 $R^3$  または  $R^4$  のどちらか一方は  $-(L^2)-$  (酸性基) である。)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。



【請求項 9】 一般式 (VII) :

【化 1 1】

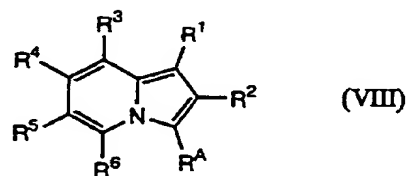


(式中、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、およびR<sup>B</sup>は前記と同意義。ただし、R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は同時に水素原子ではない)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 10】 一般式 (VIII) :

【化 1 2】

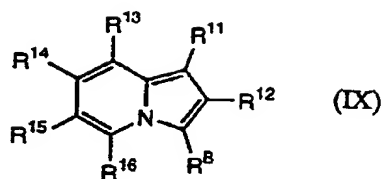


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、およびR<sup>A</sup>は前記と同意義。ただし、R<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>のどちらか一方は—(L<sup>2</sup>)—(酸性基)である。)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 11】 一般式 (IX) :

【化 13】

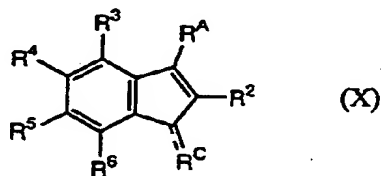


(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および $R^B$ は前記と同意義。ただし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は同時に水素原子ではない)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 12】 一般式 (X) :

【化 14】

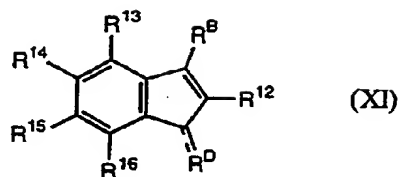


(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^A$ は前記と同意義。破線は結合の存在または不存在を示す。破線が結合の不存在を示す場合は、 $R^C$ は $R^1$ と同意義であり、破線が結合の存在を表わす場合は、 $R^C$ は $=CH-R^1$ を示す ( $R^1$ は前記と同意義)。ただし、 $R^3$ または $R^4$ のどちらか一方は $-(L^2)-$  (酸性基) である。)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 13】 一般式 (XI) :

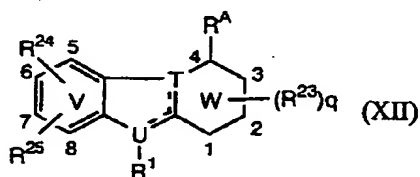
【化 15】



(式中、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^B$ 、および破線は前記と同意義。破線が結合の不存在を示す場合は、 $R^D$ は $R^{11}$ と同意義であり、破線が結合の存在を表わす場合は、 $R^D$ は $=CH-(CH_2)_{a-1}-R^{10}$ を示す( $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および $a$ は前記と同意義)。ただし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は同時に水素原子ではない)で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 14】 一般式 (XII) :

【化 16】



[式中、 $R^1$ 、 $R^A$ 、および破線は前記と同意義；

$R^{23}$ は非妨害性置換基；

$R^{24}$ はヒドロキシまたは $-O(CH_2)_r-R^E$ (式中、 $R^E$ は水素原子、シアノ、アミノ、カルバモイル、 $-CONR^{26}R^{27}$ 、 $-NH SO_2 R^{28}$ 、または $-CO NH SO_2 R^{28}$ (式中、 $R^{26}$ および $R^{27}$ はそれぞれ独立して $C1-C4$ アルキルまたはフェニル( $C1-C4$ アルキル)、 $R^{28}$ はカルボキシもしくは $-COO(C1-C4$ アルキル)で置換されているフェニル、フェニル、 $C1-C6$ アルキル、トリフルオロメチル、または $-(L^2)-$ (酸性基)(式中、 $L^2$ は前記と同

意義) )、 $r$  は 1 ~ 5 の整数) ;

$R^{25}$  は非妨害性置換基、炭素環、非妨害性置換基で置換された炭素環、複素環、または非妨害性置換基で置換された複素環 ;

T および U は一方が窒素原子、他方が炭素原子 ;

V はベンゼン環または 5 位、6 位、7 位、もしくは 8 位に窒素原子を有するピリジン環 ;

W はシクロヘキセン環、ベンゼン環、1 位、2 位、もしくは 3 位に窒素原子を有するピリジン環、または 1 位、2 位、もしくは 3 位に酸素原子もしくは硫黄原子、または 1 位、2 位、3 位、もしくは 4 位に窒素原子を環内に 1 つ有する 6 員複素環 ;

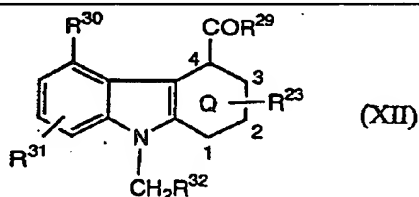
$q$  は 1 ~ 3 の整数 ;

ただし、 $R^{25}$  が水素原子および  $R^1$  がベンジルの場合、 $R^{24}$  は  $-O-(CH_2)_t$  H ( $t$  は 1 または 2) ではなく、T が窒素原子のときは W は 1 位、2 位、もしくは 3 位に酸素原子もしくは硫黄原子、または 1 位、2 位、3 位、もしくは 4 位に窒素原子を環内に 1 つ有する 6 員複素環である。]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 15】 一般式 (XII) :

【化 17】



[式中、 $R^{23}$  は前記と同意義 ;

$R^{29}$  は  $-NHNH_2$  または  $-NH_2$  ;

$R^{30}$  はヒドロキシまたは  $-O(CH_2)_r-R^F$  (式中、 $R^F$  は水素原子、カルボキシ、カルバモイル、 $-COO(C1-C4 \text{ アルキル})$ 、 $-P(=O)(R^{33}R$

<sup>34</sup>) (式中、 $R^{33}$  および  $R^{34}$  はそれぞれ独立してヒドロキシまたは  $-O-$  (C1-C4 アルキル)、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3$  (C1-C4 アルキル)、テトラゾリル、シアノ、アミノ、 $-NH SO_2 R^{35}$ 、 $-CONH SO_2 R^{35}$  (式中、 $R^{35}$  は C1-C6 アルキルまたはトリフルオロメチル)、フェニル、またはカルボキシもしくは  $-COO$  (C1-C4 アルキル) で置換されたフェニル)、 $r$  は前記と同意義) ;

$R^{31}$  は水素原子、 $-O-$  (C1-C4 アルキル)、ハロゲン、C1-C6 アルキル、フェニル、(C1-C4 アルキル) フェニル、 $-CH_2 O Si$  (C1-C6 アルキル)、フリル、チエニル、(C1-C6 ヒドロキシアルキル)、 $-(CH_2)_s R^{36}$  (式中  $R^{36}$  は水素原子、カルバモイル、 $-NR^{26} NR^{27}$ 、シアノ、またはフェニル (式中、 $R^{26}$  および  $R^{27}$  は前記と同意義)、 $s$  は 1~8 の整数)、または C1-C6 アルキル、ハロゲン、もしくはトリフルオロメチルで置換されたフェニル ;

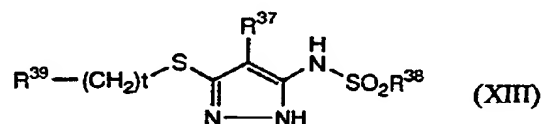
$R^{32}$  は水素原子、C5-C14 アルキル、C3-C14 シクロアルキル、ピリジル、フェニル、または C1-C6 アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、C1-C4 アルキルオキシ、シアノ、C1-C4 アルキルチオ、フェニル (C1-C4 アルキル)、(C1-C4 アルキル) フェニル、フェニル、フェニルオキシ、もしくはナフチルで置換されているフェニル ;

Q はシクロヘキセン環またはベンゼン環]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、  
~~またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 に記載の虚血再灌流障害治療~~  
 または予防剤。

【請求項 16】 一般式 (XIII) :

【化 18】



[式中、 $R^{37}$  はフェニル、イソキノリン-3-イル、ピラジニル、ピリジン-2

—イル、または4位がC1—C4アルキル、C1—C4アルキルオキシ、シアノ、もしくは—(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CONH<sub>2</sub>で置換されたピリジン—2—イル；

R<sup>38</sup>はC1—C4アルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、—COO(C1—C4アルキル)、もしくはトリフルオロメチルで1～3個所置換されていてもよいフェニル、ナフチル、またはハロゲンで1～3個所置換されていてもよいチエニル；

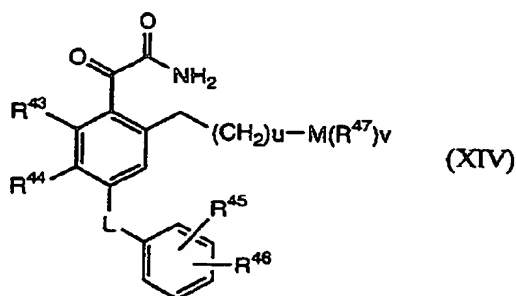
R<sup>39</sup>はハロゲン、フェニル、フェニル(C2—C6アルケニル)、ピリジル、ナフチル、キノリニル、(C1—C4アルキル)チアゾリル、1または2個所C1—C4アルキル、シアノ、カルバモイル、ニトロ、トリフルオロメチル、ハロゲン、C1—C4アルキルオキシ、—COO(C1—C4アルキル)、フェノキシおよび—SR<sup>40</sup>(式中、R<sup>40</sup>はC1—C4アルキルまたはハロフェニル)からなる群から選択される置換基で置換されたフェニル、1つの—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>R<sup>41</sup>(式中、R<sup>41</sup>はシアノ、カルボキシ、カルバモイル、またはテトラゾリル)、—OR<sup>42</sup>(式中、R<sup>42</sup>はシクロペンチル、シクロヘキシル、またはハロゲン)、またはC1—C4アルコキシで置換されたフェニルからなる群から選択される置換基で置換されたフェニル、またはフェニルの2つの置換基がフェニルの環状の炭素原子と一緒にメチレンジオキシ環を形成した基；

tは1～5の整数]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項1記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項17】 一般式(XIV)：

【化19】



[式中、 $R^{43}$ および $R^{44}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲンまたはC1-C4アルキル；

$R^{45}$ および $R^{46}$ はそれぞれ独立して水素原子、C1-C4アルキル、C1-C4アルキルオキシ、C1-C4アルキルチオ、ハロゲン、フェニル、またはハロゲンで置換されたフェニル；

$R^{47}$ は水素原子またはC1-C4アルキル；

Mは $-CO_2-$ 、 $-PO_3-$ 、または $-SO_3-$ ；

Lは $-O-$ または $-(CH_2)_{0-1}-$ ；

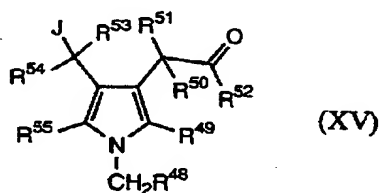
uは1~8の整数；

Mが $-CO_2-$ もしくは $-PO_3-$ の場合はvは1、Mが $-SO_3-$ の場合はvは1または2]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項1記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項18】 一般式(XV)：

【化20】



[式中、 $R^{48}$ は水素原子、C1-C4アルキル、フェニル、または1または2箇所C1-C4アルキル、C1-C4アルキルオキシ、フェニル(C1-C4アルキル)、C1-C4アルキルチオ、ハロゲンもしくはフェニルからなる群から選択される置換基によって置換されたフェニル；

$R^{49}$ は水素原子、C1-C4アルキル、ハロゲン、C1-C4アルキルオキシ、またはC1-C4アルキルチオ；

$R^{50}$ および $R^{51}$ はそれぞれ独立してハロゲンまたは $R^{50}$ と $R^{51}$ が一緒になって=O；

$R^{52}$  は  $-NH_2$  または  $-NHNH_2$  ;

$R^{53}$  および  $R^{54}$  はともに水素原子または  $R^{53}$  および  $R^{54}$  の一方が水素原子の場合、他方は  $C1-C4$  アルキルまたは  $-(CH_2)_{0-4}-R^{56}$  (式中、 $R^{56}$  は  $-CO_2R^{57}$ 、 $-PO_3(R^{57})_2$ 、 $-PO_4(R^{57})_2$ 、または  $-SO_3R^{57}$  (式中、 $R^{57}$  はそれぞれ独立して  $C1-C4$  アルキル) または  $R^{53}$  と  $R^{54}$  が一緒になって  $=O$  または  $=S$  ;

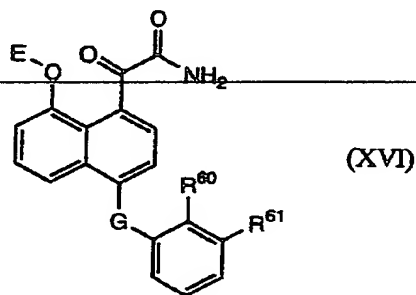
$R^{55}$  は水素原子、メチル、またはエチル ;

$J$  は  $R^{58}-(C1-C6 \text{ アルキル})-$ 、 $R^{58}-(C2-C6 \text{ アルケニル})-$ 、またはオルト位が  $R^{58}$  で置換されたフェニル (式中、 $R^{58}$  は  $-(CH_2)_{1-4}R^{59}$  (式中、 $R^{59}$  は  $-CO_2R^{57}$ 、 $-PO_3(R^{57})$ 、 $-PO_4(R^{57})_2$ 、または  $-SO_3R^{57}$  (式中、 $R^{57}$  は前記と同意義))、さらに上記フェニル基は水素原子、 $C1-C4$  アルキル、ハロゲン、および  $C1-C4$  アルキルオキシからなる群から選択される 1 または 2 の置換基で置換されているか、または上記フェニル基がさらにフェニル基と縮合しナフチル基を形成してもよい。) ]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 19】 一般式 (XVI) :

【化 21】



[式中、 $R^{60}$  と  $R^{61}$  はそれぞれ独立して水素原子または非妨害性置換基、ただし、 $R^{60}$  または  $R^{61}$  の少なくとも一方は水素原子である ;

$G$  は  $-CH_2-$  または  $-O-$  ;

$E$  は  $-(CH_2)_{1-3}R^{62}$  (式中  $R^{62}$  は  $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、および  $-PO(O$

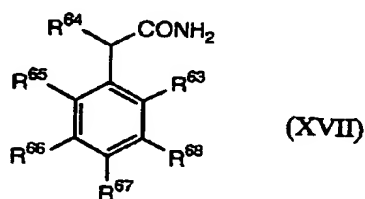


H) <sub>2</sub>からなる群から選択される酸性基]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 20】 一般式 (XVII) :

【化 22】



[式中、 $R^{63}$ は水素原子または $-O-(CH_2)_{1-8}R^{69}$  (式中、 $R^{69}$ は $-CO_2R^{70}$ 、 $-PO_3(R^{70})_2$ 、または $-SO_3R^{70}$  (式中、 $R^{70}$ はそれぞれ独立して水素原子またはC1-C4アルキル)) ;

$R^{64}$ は水素原子またはヒドロキシ ;

$R^{65}$ および $R^{66}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、またはC1-C4アルキル ;

$R^{67}$ および $R^{68}$ のどちらか一方は $-B-R^{71}$ 、他方が水素原子 (式中、Bは $-O-$ または $-CH_2-$ 、 $R^{71}$ はフェニル、1または2個所ハロゲン、C1-C4アルキル、C1-C4アルキルオキシ、フェニル、または1または2つのハロゲンで置換されたフェニルからなる群から選択される置換基で置換されているフェニル) ;

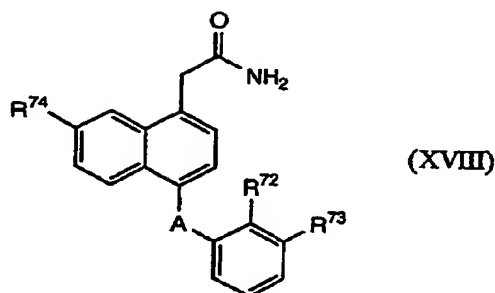
ただし、 $R^{68}$ が $-B-R^{71}$ の場合、 $R^{63}$ は水素原子 ;  $R^{63}$ 、 $R^{64}$ 、 $R^{65}$ 、 $R^{66}$ 、および $R^{68}$ が水素原子、 $R^{67}$ が $-O-R^{71}$ である場合は、 $R^{71}$ はフェニルでない ;  $R^{63}$ 、 $R^{64}$ 、 $R^{65}$ 、 $R^{66}$ 、および $R^{68}$ が水素原子、 $R^{67}$ が $-CH_2-R^{71}$ である場合は、 $R^{71}$ は1つのメトキシ基または2つのクロロ基で置換されたフェニルではない]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療また

は予防剤。

【請求項 21】 一般式 (XVII) :

【化 23】



〔式中、 $R^{72}$ および $R^{73}$ はそれぞれ独立して水素原子または非妨害性置換基、ただし、 $R^{72}$ および $R^{73}$ の少なくとも一方は水素原子である；

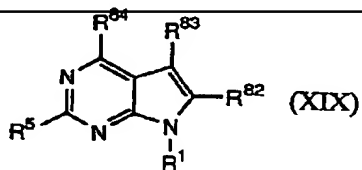
$R^{74}$ は水素原子、 $-O-(CH_2)_{2-4}-R^{75}$ 、 $-O-[CH(CH_3)]_{2-4}-R^{75}$ 、または $-O-[CH(CH_2CH_2C_6H_5)]_{2-4}-R^{75}$  (式中、 $R^{75}$ は $-CO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、または $-SO_3H_2$ ) ；

Aは $-O-$ または $-CH_2-$

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 22】 一般式 (XIX) :

【化 24】



〔式中、 $R^1$ および $R^5$ は前記と同意義；

$R^{82}$ は水素原子または 1 から 4 の水素原子以外の原子に必要な水素原子が結合した基；

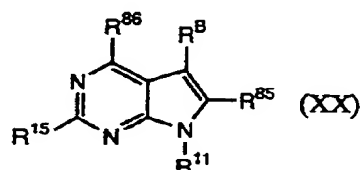
$R^{83}$ は $-(L^5)-R^A$  (式中、 $L^5$ は単結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、または $-C(=O)-$ 、 $R^A$ は前記と同意義) ；

$R^{84}$ は $-(L^6)-$ (酸性基) (式中、 $L^6$ は酸性基との連結基) ]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 23】 一般式 (XX) :

【化 25】



[式中、 $R^{11}$ 、 $R^{15}$ 、および $R^B$ は前記と同意義；

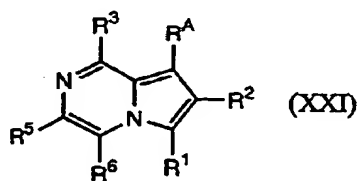
$R^{85}$ は水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、C1-C3アルキルオキシ、C1-C3アルキルチオ、C1-C3ハロアルキル、C1-C3ヒドロキシアルキル、またはハロゲン；

$R^{86}$ は $-(L^3)-R^{18}$  (式中、 $L^3$ および $R^{18}$ は前記と同意義) ]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 24】 一般式 (XXI) :

【化 26】



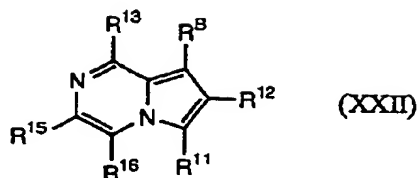
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^A$ は前記と同意義)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または

は予防剤。

【請求項 25】 一般式 (XXII) :

【化 27】

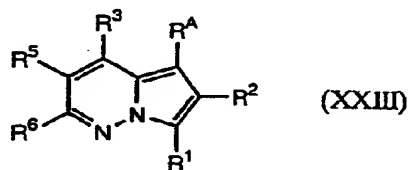


(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および  $R^B$  は前記と同意義)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 26】 一般式 (XXIII) :

【化 28】

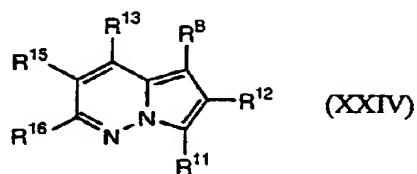


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^A$  は前記と同意義)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 27】 一般式 (XXIV) :

【化 29】



(式中、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、およびR<sup>B</sup>は前記と同意義)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

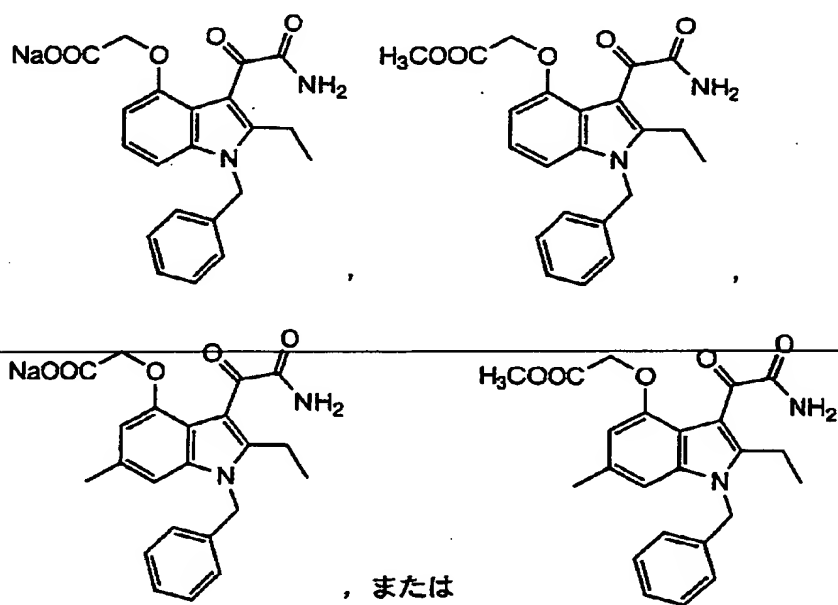
【請求項 28】 [3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、d 1-2-[ [3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル] オキシ] プロパン酸、[ [3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-( [1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル)-2-メチル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[ [3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-( [1, 1'-ビフェニル]-3-イルメチル)-2-メチル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[ [3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-( [1, 1'-ビフェニル]-4-イルメチル)-2-メチル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[ [3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-[ (2, 6-ジクロロフェニル) メチル]-2-メチル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[ [3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-[ (4-フルオロフェニル) メチル]-2-メチル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[ [3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-[ (1-ナフチル) メチル]-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[ [3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-エチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[ [3-

(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-エチル-6-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-6-カルボキシ-2-エチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-[(3-クロロフェニル)メチル]-2-エチル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-([1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル)-2-エチル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-([1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル)-2-プロピル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-シクロプロピル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-([1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル)-2-シクロプロピル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、4-[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-エチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-5-イル] オキシ] ブタン酸、2-[[1-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-エチル-3-フェニルメチルインドリジン-8-イル] オキシ] 酢酸、2-[[1-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-3-(2-ビフェニル)メチル-2-エチルインドリジン-8-イル] オキシ] 酢酸、2-[[1-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-3-(2-ビフェニル)メチル-2-シクロプロピルインドリジン-8-イル] オキシ] 酢酸、2-[[3-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-エチル-1-フェニルメチレン-1H-インデン-4-イル] オキシ] 酢酸、2-[[3-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-エチル-1-(1-ナフチル)メチレン-1H-インデン-4-イル] オキシ] 酢酸、2-[[8-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-7-エチル-3-メチル-6-フェニルメチル[1, 2-a]ピラジン-1-イル] オキシ] 酢酸、2-[[8-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-7-エチル-3-メチル-6-(2-ビフェニル)メチル[1, 2-a]ピラジン-1-イル] オキシ] 酢酸、2-[[8-

(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 6-シクロプロピルメチル-7-エチル-3-メチル [1, 2-a] ピラジン-1-イル] オキシ] 酢酸、2- [[ 8- (2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 7-エチル-3-フェニル-6-フェニルメチル [1, 2-a] ピラジン-1-イル] オキシ] 酢酸、2- [[ 5- (2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 6-エチル-7-フェニルメチル [1, 2-b] ピリダジン-4-イル] オキシ] 酢酸、2- [[ 5- (2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 2, 6-ジメチル-7-フェニルメチル [1, 2-b] ピリダジン-4-イル] オキシ] 酢酸、および 2- [[ 5- (2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 6-エチル-2-フェニル-7-フェニルメチル [1, 2-b] ピリダジン-4-イル] オキシ] 酢酸から選択される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 29】 式：

【化 30】



で示される化合物、またはそれらの水和物を有効成分とする請求項 1 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【請求項 30】  $sPLA_2$  阻害剤を含有することを特徴とする、手術または心停止により虚血状態にある臓器の保存液。

【請求項 31】  $sPLA_2$  阻害剤を含有することを特徴とする、臓器手術において供給者から摘出された臓器の保存液。

【請求項 32】  $sPLA_2$  阻害剤が II 型  $PLA_2$  阻害剤である請求項 30 または 31 記載の保存液。

【請求項 33】 臓器が心臓、肝臓、脾臓、腎臓、または小腸である請求項 30～32 のいずれかに記載の保存液。

【請求項 34】  $sPLA_2$  阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の予防方法。

【請求項 35】 手術または心停止による虚血が生じる前に  $sPLA_2$  阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の予防方法。

【請求項 36】  $sPLA_2$  阻害剤を含有する溶液を保存液として用いることを特徴とする、手術または心停止により虚血状態にある臓器における虚血再灌流障害の予防方法。

【請求項 37】 手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流する以前に  $sPLA_2$  阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の予防方法。

【請求項 38】 手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流した後に  $sPLA_2$  阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の予防方法。

【請求項 39】  $sPLA_2$  阻害剤が II 型  $PLA_2$  阻害剤である請求項 34～38 のいずれかに記載の予防方法。

【請求項 40】 臓器が心臓、肝臓、脾臓、腎臓、または小腸である請求項 36～39 のいずれかに記載の予防方法。

【請求項 41】  $sPLA_2$  阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の治療方法。

【請求項 42】  $sPLA_2$  阻害剤を含有する溶液を保存液として用いることを特徴とする、手術または心停止により虚血状態にある臓器における虚血再灌流



障害の治療方法。

【請求項 43】 手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流する以前に sPLA<sub>2</sub>阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の治療方法。

【請求項 44】 手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流した後に sPLA<sub>2</sub>阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の治療方法。

【請求項 45】 sPLA<sub>2</sub>阻害剤が II 型 PLA<sub>2</sub>阻害剤である請求項 41～44 のいずれかに記載の治療方法。

【請求項 46】 臓器が心臓、肝臓、脾臓、腎臓、または小腸である請求項 42～45 のいずれかに記載の治療方法。

【請求項 47】 sPLA<sub>2</sub>阻害剤を含有する保存液を用いて、摘出した臓器を保存することを特徴とする臓器の保存方法。

【請求項 48】 sPLA<sub>2</sub>阻害剤が II 型 PLA<sub>2</sub>阻害剤である請求項 47 記載の保存方法。

【請求項 49】 臓器が心臓、肝臓、脾臓、腎臓、または小腸である請求項 47 または 48 記載の保存方法。

【請求項 50】 虚血再灌流障害を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための sPLA<sub>2</sub>阻害剤の使用。

【請求項 51】 虚血再灌流障害を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための II 型 PLA<sub>2</sub>阻害剤の使用。

---

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、sPLA<sub>2</sub>阻害剤（分泌型 PLA<sub>2</sub>阻害剤）、特に II 型 PLA<sub>2</sub>阻害剤を有効成分とする虚血再灌流障害治療または予防剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

大手術（外科手術）を行う際には、出血をコントロールすることを目的として

、臓器に直結する血管を結紮する等の手段を用いて臓器を一時的に虚血状態とする手法が用いられる。このように人為的な虚血を被った臓器は様々な障害を被る。また、このような臓器に血液を再灌流した後は、種々の原因により様々な障害が発生することが知られている。

臓器移植に関しても同様の問題が存在する。近年、移植臓器不足の解決策として、心停止個体からの臓器摘出とその移植への応用 (Non-heart beating donor program: NHBD) が注目されている。しかし、現在の手術関連技術および保存技術をもってしてもNHBDは30分の温阻血と12時間の冷阻血が肝移植手術成功の限界である。また、1年後のGraft生着率も50%に満たない。NHBD実現のためには心停止から低温の保存液による臓器灌流までに生じる温阻血障害、それに続く保存液中での冷阻血障害、さらには移植後の血液の再灌流に関連した組織障害を軽減することが必須である。このような作用を有する薬剤としては、エンドセリンアンタゴニスト (J. Am Coll Surg October 1997 Volume 185 358-364)、アデノシンアンタゴニスト (Transplantation Vol. 63, 217-223, No. 2, 1997)、鉄依存性脂質過酸化阻害剤 (Transplantation Vol. 63, 202-208, No. 2, 1997) 等が知られている。

sPLA<sub>2</sub>阻害剤に関しては、EP-620214 (特開平7-010838、US-5578634)、EP-620215 (特開平7-025850、US-5684034)、EP-675110 (特開平7-285933、US-5654326)、WO96/03120 (特開平10-505336)、WO96/03376 (特開平10-503208、US-5641800)、WO96/03383 (特開平10-505584)、WO97/21664 (EP-779271)、WO97/21716 (EP-779273)、WO98/18464 (EP839806)、WO98/24437 (EP846687)、WO98/24756、WO98/24794、WO98/25609等に記載の化合物、パラブロモフェナシルブロマイド、メパクリン、モノアライド、チエロシンA<sub>1</sub>等が知られているが、これらのsPLA<sub>2</sub>阻害剤が虚血再灌流障害治療または予防作用を有するとの報告はない。

小腸の虚血によって小腸PLA<sub>2</sub>活性が上昇し、PLA<sub>2</sub>阻害剤であるキナクリ

ンの投与によって、小腸再灌流に伴う肺障害の発生を予防することが知られている (Am. J. Physiol., 268:G397 (1995))。また、小腸虚血で上昇する  $PLA_2$  は、ほとんどが II 型であるとの報告がある (日外会誌 第96回 第12号 P-823 1995年12月1日)。しかし、これらの文献には局所臓器 (小腸) の虚血、再灌流によって他の臓器 (肺) で生じる障害の予防について記載されており (間接的効果)、虚血をうけた局所臓器 (小腸) で生じる傷害の予防効果 (直接的効果) については記載されていない。すなわち  $sPLA_2$  阻害作用を有する化合物、特に II 型  $PLA_2$  阻害作用を有する化合物が、虚血をうけた臓器で生じる障害の治療または予防剤として有用であるとは知られておらず、手術時に虚血状態に陥る臓器や移植手術において移植される臓器に有用であることについては示唆されていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、虚血再灌流障害治療もしくは予防作用を有する薬剤を提供する。

【0004】

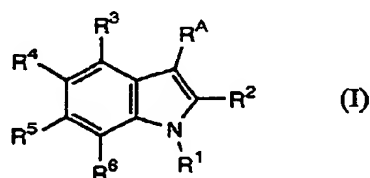
【課題を解決するための手段】

本発明は、I)  $sPLA_2$  阻害剤を有効成分として含有する虚血再灌流障害治療または予防剤、に関する。

また、II)  $sPLA_2$  阻害剤が II 型  $PLA_2$  阻害剤である I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

III) 一般式 (I) :

【化31】



[式中、 $R^1$ は (a) C7-C20アルキル、C7-C20アルケニル、C7-C20アルキニル、炭素環基、または複素環基、(b) 1またはそれ以上、それ

それぞれ独立して、非妨害性置換基から選択される基によって置換された (a) で示した基、または  $-(L^1)-R^7$  (式中、 $L^1$  は水素原子、窒素原子、炭素原子、酸素原子、および硫黄原子から選択される 1~18 原子の 2 価の連結基であり、以下の原子の組み合わせから選択される基； i) 水素原子と炭素原子のみ、ii) 硫黄原子のみ、iii) 酸素原子のみ、iv) 水素原子と窒素原子のみ、v) 水素原子、炭素原子、および硫黄原子のみ、および vi) 水素原子、炭素原子、および酸素原子のみ、 $R^7$  は (a) または (b) から選択される基) から選択される基；

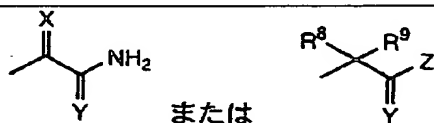
$R^2$  は、水素原子、ハロゲン、C1-C3 アルキル、C3-C4 シクロアルキル、C3-C4 シクロアルケニル、C1-C3 アルキルオキシ、または C1-C3 アルキルチオ；

$R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ独立して水素原子、非妨害性置換基、または  $-(L^2)-(酸性基)$  (式中、 $L^2$  は酸性基との連結基を示し、酸性基との連結基の長さは 1~5 である)。ただし、 $R^3$  または  $R^4$  のどちらか一方は  $-(L^2)-(酸性基)$  である。；

$R^5$  および  $R^6$  は、それぞれ独立して水素原子、非妨害性置換基、炭素環基、非妨害性置換基で置換された炭素環基、複素環基、または非妨害性置換基で置換された複素環基；および、

$R^A$  は式：

【化 32】



(式中、 $R^8$  および  $R^9$  はそれぞれ独立して、水素原子、C1-C3 アルキル、またはハロゲン；X および Y はそれぞれ独立して酸素原子または硫黄原子；Z は  $-NH_2$  または  $-NHNH_2$ ) で表わされる基]

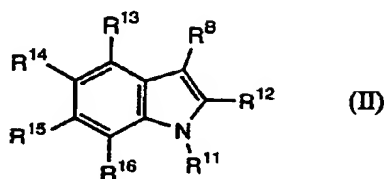
で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予

防剤。

【0005】

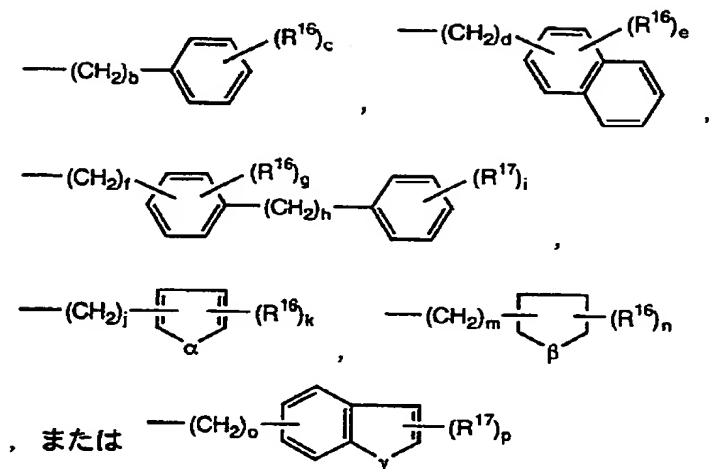
IV) 一般式 (II) :

【化33】



[式中、 $R^{11}$ は、 $-(CH_2)_a-R^{10}$  ( $a$ は1~6の整数、 $R^{10}$ は式：

【化34】



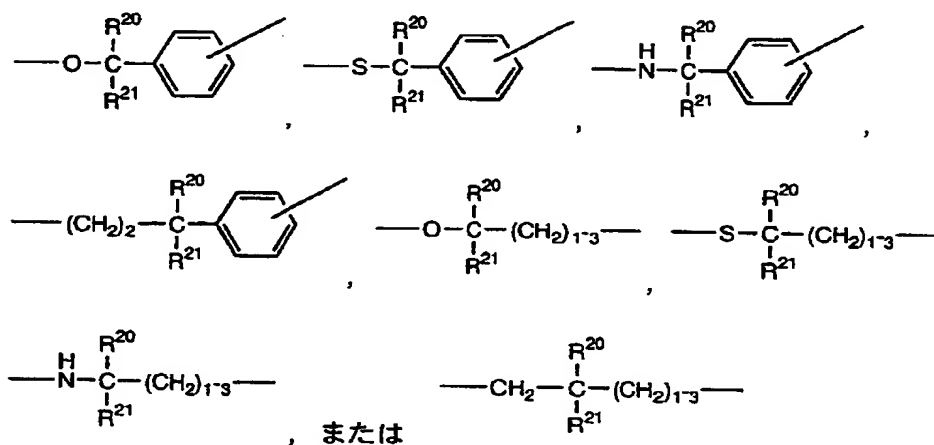
(式中、 $b, d, f, h, j, m$ 、および $o$ はそれぞれ独立して0~2の整数、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立してハロゲン、C1-C10アルキル、C1-C10アルキルオキシ、C1-C10アルキルチオ、フェニル、およびC1-C10ハロアルキルから独立に選択される基、 $\alpha$ は酸素原子または硫黄原子、 $\beta$ は $-CH_2-$ または $-(CH_2)_2-$ 、 $\gamma$ は酸素原子または硫黄原子、 $c, i$ 、および $p$ は0~5の整数、 $e$ は0~7の整数、 $g$ は0~4の整数、 $k$ および $n$ はそれぞれ独立して0~3の整数)で表わされる基；

$R^{12}$ はハロゲン、C1-C3アルキル、またはC3-C4シクロアルキル；

$R^{13}$ は水素原子または $-(L^3)-R^{18}$  (式中、 $L^3$ は $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-NH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH(CH_3)-$ 、または $-O-CH(CH_2CH_2Ph)-$ 、 $R^{18}$ は $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、または $-P(O)(OH)_2$ 、 $Ph$ はフェニルを示す) ;

$R^{14}$ は水素原子または $-(L^4)-R^{19}$  (式中、 $L^4$ は式 :

【化 35】

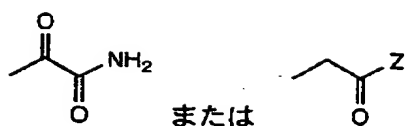


(式中、 $R^{20}$ および $R^{21}$ はそれぞれ独立して、水素原子、 $C1-C10$ アルキル、 $C1-C10$ アラルキル、カルボキシ、アルキルオキシカルボニル、またはハロゲン)、 $R^{19}$ は $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、または $-P(O)(OH)_2$ 、ただし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は同時に水素原子ではない ;

~~$R^{15}$ および $R^{16}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C1-C6$ アルキル、アラルキル、 $C1-C6$ アルキルオキシ、 $C1-C6$ アルキルチオ、 $C1-C6$ ヒドロキシアルキル、 $C2-C6$ ハロアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、 $C1-C6$ アルキルオキシカルボニル、アリアルオキシ、アリアルチオ、炭素環基、または複素環基 ;~~

$R^B$ は式 :

【化 36】



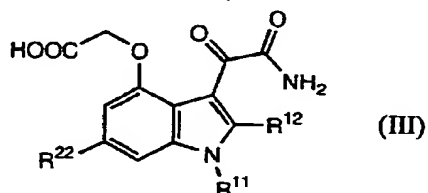
(式中、Zは前記と同意義) ]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【0006】

V) 一般式 (III) :

【化 37】

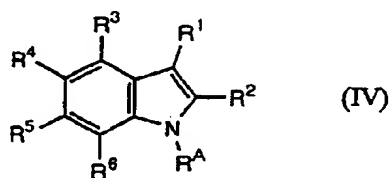


(式中、 $\text{R}^{11}$  および  $\text{R}^{12}$  は前記と同意義、 $\text{R}^{22}$  は水素原子、C1-C6アルキル、カルボキシ、炭素環、または複素環)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

VI) 一般式 (IV) :

【化 38】

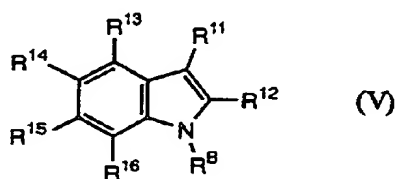


(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^A$ は前記と同意義。ただし、 $R^3$ または $R^4$ のどちらか一方は $-(L^2)-$ (酸性基)である。)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

VII) 一般式 (V) :

【化 39】



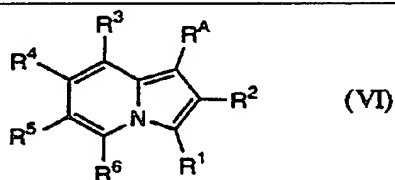
(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および $R^B$ は前記と同意義。ただし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は同時に水素原子ではない)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【0007】

VIII) 一般式 (VI) :

【化 40】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^A$ は前記と同意義。ただし、 $R^3$ または $R^4$ のどちらか一方は $-(L^2)-$ (酸性基)である。)

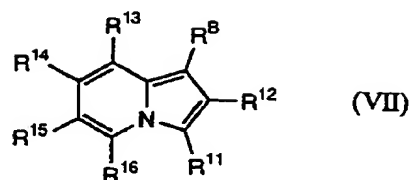
で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予



防剤。

I X) 一般式 (V I I) :

【化 4 1】



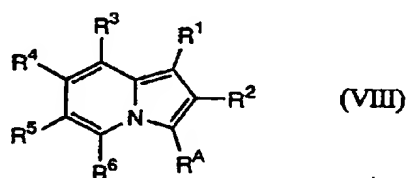
(式中、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、およびR<sup>B</sup>は前記と同意義。ただし、R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は同時に水素原子ではない)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【0008】

X) 一般式 (V I I I) :

【化 4 2】

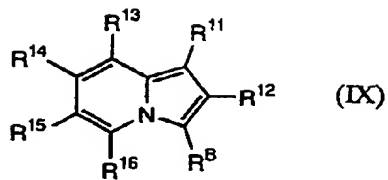


(式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、およびR<sup>A</sup>は前記と同意義。ただし、R<sup>3</sup>またはR<sup>4</sup>のどちらか一方は-(L<sup>2</sup>)-(酸性基)である。)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

X I) 一般式 (I X) :

【化 4 3】

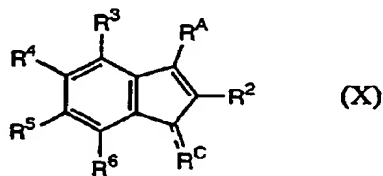


(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および $R^B$ は前記と同意義。ただし、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は同時に水素原子ではない)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

XII) 一般式 (X) :

【化 4 4】



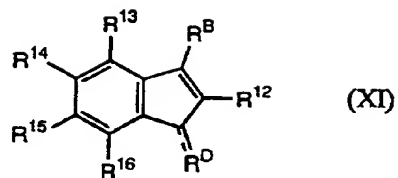
(式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^A$ は前記と同意義。破線は結合の存在または不存在を示す。破線が結合の不存在を示す場合は、 $R^C$ は $R^1$ と同意義であり、破線が結合の存在を表わす場合は、 $R^C$ は $=CH-R^1$ を示す( $R^1$ は前記と同意義)。ただし、 $R^3$ または $R^4$ のどちらか一方は $-(L^2)-$ (酸性基)である。)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【0009】

XIII) 一般式 (XI) :

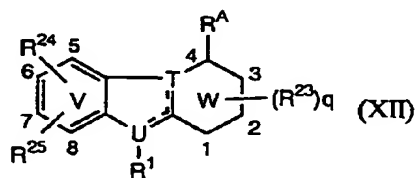
## 【化 4 5】



(式中、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>B</sup>、および破線は前記と同意義。破線が結合の不存在を示す場合は、R<sup>D</sup>はR<sup>11</sup>と同意義であり、破線が結合の存在を表わす場合は、R<sup>D</sup>は=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>a-1</sub>-R<sup>10</sup>を示す(R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、およびaは前記と同意義)。ただし、R<sup>13</sup>およびR<sup>14</sup>は同時に水素原子ではない)で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするI)記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

XIV) 一般式 (XII) :

## 【化 4 6】



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>A</sup>、および破線は前記と同意義；

R<sup>23</sup>は非妨害性置換基；

R<sup>24</sup>はヒドロキシまたは-O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-R<sup>E</sup> (式中、R<sup>E</sup>は水素原子、シアノ、アミノ、カルバモイル、-CONR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>、-NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>28</sup>、または-CO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>28</sup> (式中、R<sup>26</sup>およびR<sup>27</sup>はそれぞれ独立してC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルまたはフェニル(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、R<sup>28</sup>はカルボキシもしくは-COO(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)で置換されているフェニル、フェニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、トリフルオロメチル、または-(L<sup>2</sup>)-(酸性基) (式中、L<sup>2</sup>は前記と同意義))、rは1~5の整数)；

$R^{25}$ は非妨害性置換基、炭素環、非妨害性置換基で置換された炭素環、複素環、または非妨害性置換基で置換された複素環；

TおよびUは一方が窒素原子、他方が炭素原子；

Vはベンゼン環または5位、6位、7位、もしくは8位に窒素原子を有するピリジン環；

Wはシクロヘキセン環、ベンゼン環、1位、2位、もしくは3位に窒素原子を有するピリジン環、または1位、2位、もしくは3位に酸素原子もしくは硫黄原子、または1位、2位、3位、もしくは4位に窒素原子を環内に1つ有する6員複素環；

qは1～3の整数；

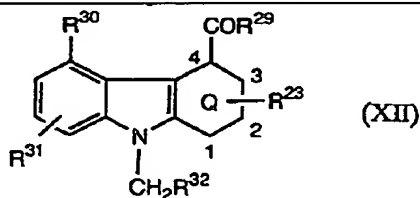
ただし、 $R^{25}$ が水素原子および $R^1$ がベンジルの場合、 $R^{24}$ は $-O-(CH_2)_t$  H (tは1または2)ではなく、Tが窒素原子のときはWは1位、2位、もしくは3位に酸素原子もしくは硫黄原子、または1位、2位、3位、もしくは4位に窒素原子を環内に1つ有する6員複素環である。]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするI)記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【0010】

XV) 一般式 (XII) :

【化47】



[式中、 $R^{23}$ は前記と同意義；

$R^{29}$ は $-NHNH_2$ または $-NH_2$ ；

$R^{30}$ はヒドロキシまたは $-O(CH_2)_r-R^F$  (式中、 $R^F$ は水素原子、カルボキシ、カルバモイル、 $-COO(C1-C4 \text{ アルキル})$ 、 $-P(=O)(R^{33}R$

<sup>34</sup>) (式中、 $R^{33}$ および $R^{34}$ はそれぞれ独立してヒドロキシまたは $-O-$ (C1-C4アルキル)、 $-SO_3H$ 、 $-SO_3$ (C1-C4アルキル)、テトラゾリル、シアノ、アミノ、 $-NH-SO_2R^{35}$ 、 $-CONH-SO_2R^{35}$ (式中、 $R^{35}$ はC1-C6アルキルまたはトリフルオロメチル)、フェニル、またはカルボキシもしくは $-COO$ (C1-C4アルキル)で置換されたフェニル)、 $r$ は前記と同意義)；

$R^{31}$ は水素原子、 $-O-$ (C1-C4アルキル)、ハロゲン、C1-C6アルキル、フェニル、(C1-C4アルキル)フェニル、 $-CH_2OSi$ (C1-C6アルキル)、フリル、チエニル、(C1-C6ヒドロキシアルキル)、 $-(CH_2)_sR^{36}$ (式中 $R^{36}$ は水素原子、カルバモイル、 $-NR^{26}NR^{27}$ 、シアノ、またはフェニル(式中、 $R^{26}$ および $R^{27}$ は前記と同意義)、 $s$ は1~8の整数)、またはC1-C6アルキル、ハロゲン、もしくはトリフルオロメチルで置換されたフェニル；

$R^{32}$ は水素原子、C5-C14アルキル、C3-C14シクロアルキル、ピリジル、フェニル、またはC1-C6アルキル、ハロゲン、トリフルオロメチル、トリフルオロメチルオキシ、C1-C4アルキルオキシ、シアノ、C1-C4アルキルチオ、フェニル(C1-C4アルキル)、(C1-C4アルキル)フェニル、フェニル、フェニルオキシ、もしくはナフチルで置換されているフェニル；

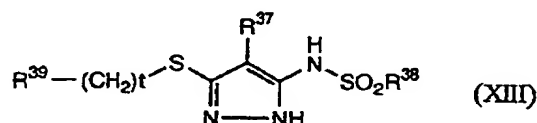
$Q$ はシクロヘキセン環またはベンゼン環]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするI)記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【0011】

XVI)一般式(XIII)：

【化48】



[式中、 $R^{37}$ はフェニル、イソキノリン-3-イル、ピラジニル、ピリジン-2-イル、または4位がC1-C4アルキル、C1-C4アルキルオキシ、シアノ、もしくは $-(CH_2)_{0-2}CONH_2$ で置換されたピリジン-2-イル；

$R^{38}$ はC1-C4アルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、 $-COO$ (C1-C4アルキル)、もしくはトリフルオロメチルで1~3個所置換されていてもよいフェニル、ナフチル、またはハロゲンで1~3個所置換されていてもよいチエニル；

$R^{39}$ はハロゲン、フェニル、フェニル(C2-C6アルケニル)、ピリジル、ナフチル、キノリニル、(C1-C4アルキル)チアゾリル、1または2個所C1-C4アルキル、シアノ、カルバモイル、ニトロ、トリフルオロメチル、ハロゲン、C1-C4アルキルオキシ、 $-COO$ (C1-C4アルキル)、フェノキシおよび $-SR^{40}$ (式中、 $R^{40}$ はC1-C4アルキルまたはハロフェニル)からなる群から選択される置換基で置換されたフェニル、1つの $-O-(CH_2)_{1-3}R^{41}$ (式中、 $R^{41}$ はシアノ、カルボキシ、カルバモイル、またはテトラゾリル)、 $-OR^{42}$ (式中、 $R^{42}$ はシクロペンチル、シクロヘキシル、またはハロゲン)、またはC1-C4アルコキシで置換されたフェニルからなる群から選択される置換基で置換されたフェニル、またはフェニルの2つの置換基がフェニルの環状の炭素原子と一緒にメチレンジオキシ環を形成した基；

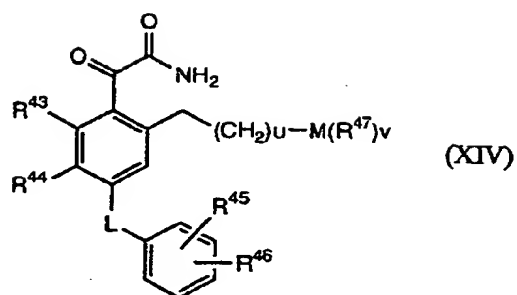
tは1~5の整数]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするI)記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

[0012]

XVII) 一般式(XIV)：

【化 49】



[式中、 $R^{43}$  および  $R^{44}$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲンまたは C1-C4 アルキル；

$R^{45}$  および  $R^{46}$  はそれぞれ独立して水素原子、C1-C4 アルキル、C1-C4 アルキルオキシ、C1-C4 アルキルチオ、ハロゲン、フェニル、またはハロゲンで置換されたフェニル；

$R^{47}$  は水素原子または C1-C4 アルキル；

M は  $-\text{CO}_2-$ 、 $-\text{PO}_3-$ 、または  $-\text{SO}_3-$ ；

L は  $-\text{O}-$  または  $-(\text{CH}_2)_{0-1}-$ ；

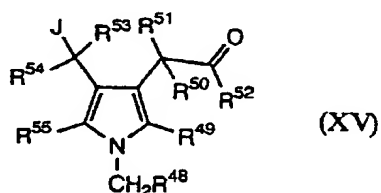
u は 1～8 の整数；

M が  $-\text{CO}_2-$  もしくは  $-\text{PO}_3-$  の場合は v は 1、M が  $-\text{SO}_3-$  の場合は v は 1 または 2]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

XVII I) 一般式 (XV)：

【化 50】



[式中、 $R^{48}$ は水素原子、C1-C4アルキル、フェニル、または1または2箇所C1-C4アルキル、C1-C4アルキルオキシ、フェニル(C1-C4アルキル)、C1-C4アルキルチオ、ハロゲンもしくはフェニルからなる群から選択される置換基によって置換されたフェニル；

$R^{49}$ は水素原子、C1-C4アルキル、ハロゲン、C1-C4アルキルオキシ、またはC1-C4アルキルチオ；

$R^{50}$ および $R^{51}$ はそれぞれ独立してハロゲンまたは $R^{50}$ と $R^{51}$ が一緒になって=O；

$R^{52}$ は $-NH_2$ または $-NHNH_2$ ；

$R^{53}$ および $R^{54}$ はともに水素原子または $R^{53}$ および $R^{54}$ の一方が水素原子の場合、他方はC1-C4アルキルまたは $-(CH_2)_{0-4}-R^{56}$  (式中、 $R^{56}$ は $-CO_2R^{57}$ 、 $-PO_3(R^{57})_2$ 、 $-PO_4(R^{57})_2$ 、または $-SO_3R^{57}$  (式中、 $R^{57}$ はそれぞれ独立してC1-C4アルキル) または $R^{53}$ と $R^{54}$ が一緒になって=Oまたは=S；

$R^{55}$ は水素原子、メチル、またはエチル；

Jは $R^{58}-(C1-C6アルキル)-$ 、 $R^{58}-(C2-C6アルケニル)-$ 、またはオルト位が $R^{58}$ で置換されたフェニル (式中、 $R^{58}$ は $-(CH_2)_{1-4}R^{59}$  (式中、 $R^{59}$ は $-CO_2R^{57}$ 、 $-PO_3(R^{57})$ 、 $-PO_4(R^{57})_2$ 、または $-SO_3R^{57}$  (式中、 $R^{57}$ は前記と同意義))、さらに上記フェニル基は水素原子、C1-C4アルキル、ハロゲン、およびC1-C4アルキルオキシからなる群から

選択される1または2の置換基で置換されているか、または上記フェニル基がさらにフェニル基と縮合しナフチル基を形成してもよい。) ]

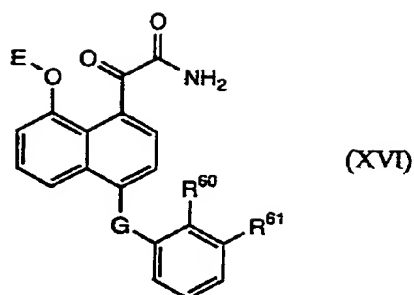
で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするI) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

[0013]

XIX) 一般式 (XVI) :



【化 5 1】



〔式中、 $R^{60}$ と $R^{61}$ はそれぞれ独立して水素原子または非妨害性置換基、ただし、 $R^{60}$ または $R^{61}$ の少なくとも一方は水素原子である；

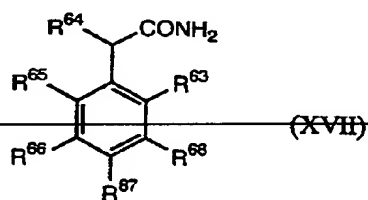
$G$ は $-CH_2-$ または $-O-$ ；

$E$ は $-(CH_2)_{1-3}R^{62}$ （式中 $R^{62}$ は $-CO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、および $-PO(OH)_2$ からなる群から選択される酸性基〕

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

XX) 一般式 (XVII)：

【化 5 2】



〔式中、 $R^{63}$ は水素原子または $-O-(CH_2)_{1-8}R^{69}$ （式中、 $R^{69}$ は $-CO_2R^{70}$ 、 $-PO_3(R^{70})_2$ 、または $-SO_3R^{70}$ （式中、 $R^{70}$ はそれぞれ独立して水素原子またはC1-C4アルキル））；

$R^{64}$ は水素原子またはヒドロキシ；

$R^{65}$ および $R^{66}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、またはC1-C4アルキル；

$R^{67}$  および  $R^{68}$  のどちらか一方は  $-B-R^{71}$ 、他方が水素原子（式中、 $B$  は  $-O-$  または  $-CH_2-$ 、 $R^{71}$  はフェニル、1 または 2 個所ハロゲン、 $C1-C4$  アルキル、 $C1-C4$  アルキルオキシ、フェニル、または 1 または 2 つのハロゲンで置換されたフェニルからなる群から選択される置換基で置換されているフェニル）；

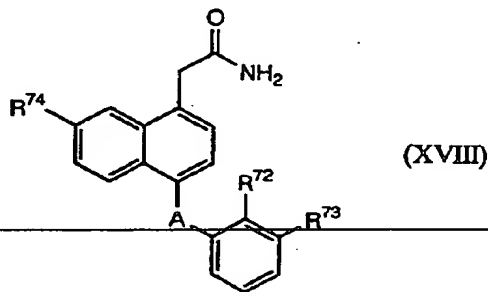
ただし、 $R^{68}$  が  $-B-R^{71}$  の場合、 $R^{63}$  は水素原子； $R^{63}$ 、 $R^{64}$ 、 $R^{65}$ 、 $R^{66}$ 、および  $R^{68}$  が水素原子、 $R^{67}$  が  $-O-R^{71}$  である場合は、 $R^{71}$  はフェニルでない； $R^{63}$ 、 $R^{64}$ 、 $R^{65}$ 、 $R^{66}$ 、および  $R^{68}$  が水素原子、 $R^{67}$  が  $-CH_2-R^{71}$  である場合は、 $R^{71}$  は 1 つのメトキシ基または 2 つのクロロ基で置換されたフェニルではない]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【0014】

XXI) 一般式 (XVIII) :

【化53】



[式中、 $R^{72}$  および  $R^{73}$  はそれぞれ独立して水素原子または非妨害性置換基、ただし、 $R^{72}$  および  $R^{73}$  の少なくとも一方は水素原子である；

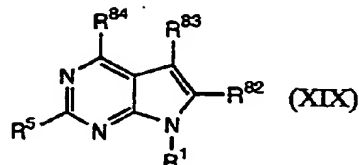
$R^{74}$  は水素原子、 $-O-(CH_2)_{2-4}-R^{75}$ 、 $-O-[CH(CH_3)]_{2-4}-R^{75}$ 、または  $-O-[CH(CH_2CH_2C_6H_5)]_{2-4}-R^{75}$  (式中、 $R^{75}$  は  $-CO_2H$ 、 $-PO_3H_2$ 、または  $-SO_3H_2$ ) ；

$A$  は  $-O-$  または  $-CH_2-$ ]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

XXII) 一般式 (XIX) :

【化 5 4】



[式中、 $R^1$ および $R^5$ は前記と同意義；

$R^{82}$ は水素原子または 1 から 4 の水素原子以外の原子に必要な水素原子が結合した基；

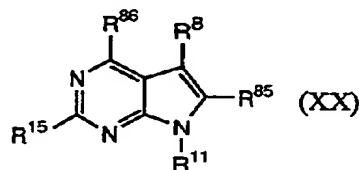
$R^{83}$ は $-(L^5)-R^A$  (式中、 $L^5$ は単結合、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、または $-C(=O)-$ 、 $R^A$ は前記と同意義)；

$R^{84}$ は $-(L^6)-(酸性基)$  (式中、 $L^6$ は酸性基との連結基) ]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

XXIII) 一般式 (XX) :

【化 5 5】



[式中、 $R^{11}$ 、 $R^{15}$ 、および $R^8$ は前記と同意義；

$R^{85}$ は水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、C1-C3 アルキルオキシ、C1-C3 アルキルチオ、C1-C3 ハロアルキル

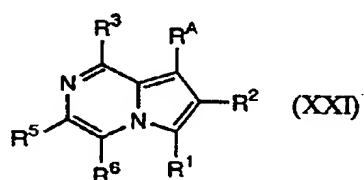
、C1-C3ヒドロキシアシル、またはハロゲン；

$R^{86}$ は $-(L^3)-R^{18}$ （式中、 $L^3$ および $R^{18}$ は前記と同意義）]

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするI)記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

XXIV) 一般式 (XXI) :

【化56】



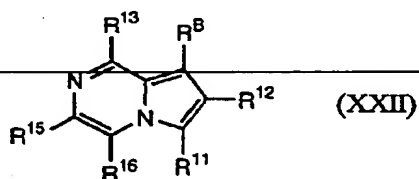
（式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^A$ は前記と同意義）

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするI)記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【0015】

XXV) 一般式 (XXII) :

【化57】

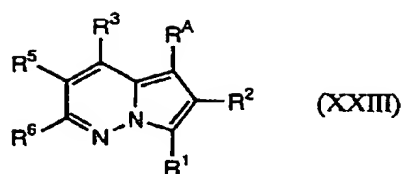


（式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および $R^B$ は前記と同意義）

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とするI)記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

XXVI) 一般式 (XXIII) :

【化 58】



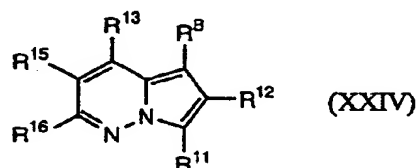
(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^A$ は前記と同意義)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【0016】

XXVII) 一般式 (XXIV) :

【化 59】



(式中、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、および $R^B$ は前記と同意義)

で示される化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

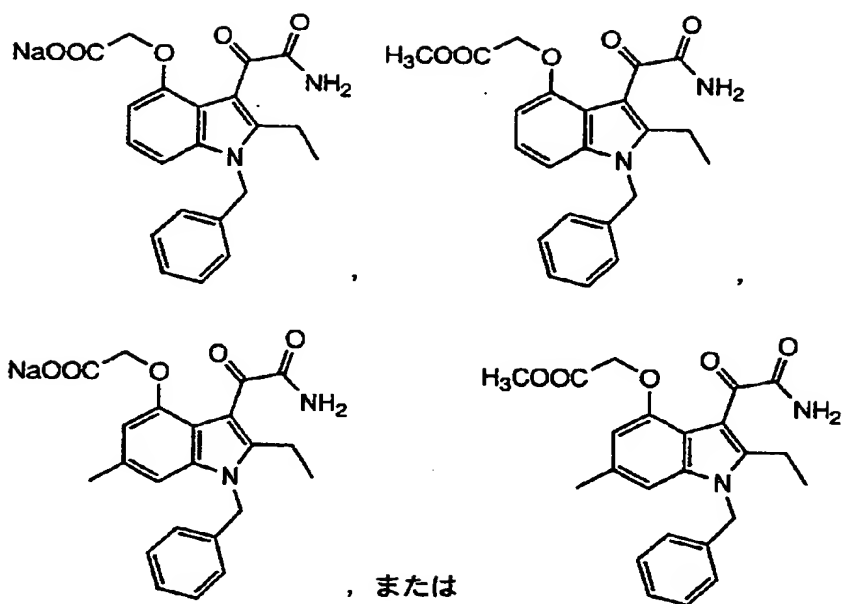
XXVII I) [3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、d 1-2-[ [3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-2-メチル-1-(フェニルメチル)-1H-インドール-4-イル] オキシ] プロパン酸、[ [3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-( [1, 1'-ビフェニル]-2-イルメチル)-2-メチル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[ [3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-1-( [1, 1'-ビフ

エニル] - 3-イルメチル) - 2-メチル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 1-( [1, 1'-ビフェニル] - 4-イルメチル) - 2-メチル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 1-( [2, 6-ジクロロフェニル] メチル) - 2-メチル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 1-( [4-フルオロフェニル] メチル) - 2-メチル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 2-メチル-1-( [1-ナフチル] メチル) - 1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 2-エチル-1-(フェニルメチル) - 1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 2-エチル-6-メチル-1-(フェニルメチル) - 1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 6-カルボキシ-2-エチル-1-(フェニルメチル) - 1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 1-( [3-クロロフェニル] メチル) - 2-エチル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 1-( [1, 1'-ビフェニル] - 2-イルメチル) - 2-エチル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 1-( [1, 1'-ビフェニル] - 2-イルメチル) - 2-プロピル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 2-シクロプロピル-1-(フェニルメチル) - 1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 1-( [1, 1'-ビフェニル] - 2-イルメチル) - 2-シクロプロピル-1H-インドール-4-イル] オキシ] 酢酸、4-[[3-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 2-エチル-1-(フェニルメチル) - 1H-インドール-5-イル] オキシ] ブタン酸、2-[[1-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル) - 2-エチル-3-フェニルメチルインドリジン-8-イル] オキシ] 酢酸、2-[[1-(2-アミノ-1, 2

-ジオキソエチル)-3-(2-ビフェニル)メチル-2-エチルインドリジン  
 -8-イル]オキシ]酢酸、2-[ [1-(2-アミノ-1, 2-ジオキソエチ  
 ル)-3-(2-ビフェニル)メチル-2-シクロプロピルインドリジン-8-  
 イル]オキシ]酢酸、2-[ [3-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-エ  
 チル-1-フェニルメチレン-1H-インデン-4-イル]オキシ]酢酸、2-  
 [ [3-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-エチル-1-(1-ナフチル  
 )メチレン-1H-インデン-4-イル]オキシ]酢酸、2-[ [8-(2-ア  
 ミノ-1, 2-ジオキソエチル)-7-エチル-3-メチル-6-フェニルメチ  
 ル[1, 2-a]ピラジン-1-イル]オキシ]酢酸、2-[ [8-(2-アミ  
 ノ-1, 2-ジオキソエチル)-7-エチル-3-メチル-6-(2-ビフェニ  
 ル)メチル[1, 2-a]ピラジン-1-イル]オキシ]酢酸、2-[ [8-(  
 2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-6-シクロプロピルメチル-7-エチ  
 ル-3-メチル[1, 2-a]ピラジン-1-イル]オキシ]酢酸、2-[ [8-  
 (2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-7-エチル-3-フェニル-6-  
 フェニルメチル[1, 2-a]ピラジン-1-イル]オキシ]酢酸、2-[ [5-  
 (2-アミノ-1, 2-ジオキソエチル)-6-エチル-7-フェニルメチル  
 [1, 2-b]ピリダジン-4-イル]オキシ]酢酸、2-[ [5-(2-アミ  
 ノ-1, 2-ジオキソエチル)-2, 6-ジメチル-7-フェニルメチル[1,  
 2-b]ピリダジン-4-イル]オキシ]酢酸、および2-[ [5-(2-アミ  
 ノ-1, 2-ジオキソエチル)-6-エチル-2-フェニル-7-フェニルメチ  
 ル[1, 2-b]ピリダジン-4-イル]オキシ]酢酸から選択される化合物、  
 そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩またはそれらの水和物  
 を有効成分とするI)記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

XXIX) 式:

【化60】



で示される化合物、またはそれらの水和物を有効成分とする I) 記載の虚血再灌流障害治療または予防剤。

【0017】

XXX) sPLA<sub>2</sub>阻害剤を含有することを特徴とする、手術または心停止により虚血状態にある臓器の保存液。

XXXI) sPLA<sub>2</sub>阻害剤を含有することを特徴とする、臓器手術において供給者から摘出された臓器の保存液。

XXXII) sPLA<sub>2</sub>阻害剤がII型PLA<sub>2</sub>阻害剤であるXXX) またはXXXI) 記載の保存液。

XXXIII) 臓器が心臓、肝臓、脾臓、腎臓、または小腸であるXXX) ~ XXXII) のいずれかに記載の保存液。

XXXIV) sPLA<sub>2</sub>阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の予防方法。

XXXV) 手術または心停止による虚血が生じる前にsPLA<sub>2</sub>阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の予防方法。

XXXVI) sPLA<sub>2</sub>阻害剤を含有する溶液を保存液として用いることを特



徴とする、手術または心停止により虚血状態にある臓器における虚血再灌流障害の予防方法。

XXXVII) 手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流する以前に  $sPLA_2$  阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の予防方法。

XXXVIII) 手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流した後に  $sPLA_2$  阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の予防方法。

XXXIX)  $sPLA_2$  阻害剤が II 型  $PLA_2$  阻害剤である XXXIV) ~ XXXVII) のいずれかに記載の予防方法。

XL) 臓器が心臓、肝臓、脾臓、腎臓、または小腸である XXXVI) ~ XXXIX) のいずれかに記載の予防方法

XLI)  $sPLA_2$  阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の治療方法。

XLII)  $sPLA_2$  阻害剤を含有する溶液を保存液として用いることを特徴とする、手術または心停止により虚血状態にある臓器における虚血再灌流障害の治療方法。

XLIII) 手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流する以前に  $sPLA_2$  阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の治療方法。

XLIV) 手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流した後に  $sPLA_2$  阻害剤を投与することを特徴とする虚血再灌流障害の治療方法。

XLV)  $sPLA_2$  阻害剤が II 型  $PLA_2$  阻害剤である XLI) ~ XLIV) のいずれかに記載の治療方法。

XLVI) 臓器が心臓、肝臓、脾臓、腎臓、または小腸である XLII) ~ XLV) のいずれかに記載の治療方法。

XLVII)  $sPLA_2$  阻害剤を含有する保存液を用いて、摘出した臓器を保存することを特徴とする臓器の保存方法。

XLVIII)  $sPLA_2$  阻害剤が II 型  $PLA_2$  阻害剤である XLVII) 記

載の保存方法。

I L) 臓器が心臓、肝臓、脾臓、腎臓、または小腸である X L V I I) または X L V I I I) 記載の保存方法。

L) 虚血再灌流障害を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための s P L A<sub>2</sub>阻害剤の使用。

L I) 虚血再灌流障害を治療または予防するために用いる医薬品を製造するための I I 型 P L A<sub>2</sub>阻害剤の使用、に関する。

保存液、予防方法、治療方法、および保存方法には、前記「予防剤」を用いるのが好ましい。

【0018】

本明細書中、「虚血再灌流障害」とは、手術または心停止によって臓器が虚血状態に陥ることから生じる臓器の障害、および／または、再灌流後に生じる臓器の障害を挙げることができる。好ましくは、虚血状態に陥る臓器と障害を生じる臓器は同一の臓器である。臓器移植手術においては、心停止から低温の保存液による臓器灌流までに生じる温阻血障害、それに続く保存液中での冷阻血障害、さらには移植後の血液の再灌流に関連した組織障害を挙げることができる。

本明細書中、「手術または心停止により虚血状態にある臓器」とは、手術もしくは心停止による虚血が生じた状態で体内にある臓器または手術もしくは心停止による虚血が生じた状態で摘出された臓器を挙げることができる。特に臓器移植手術においては、供給者（ドナー：donor）から摘出された臓器を挙げることができる。

本明細書中、「保存液」とは他の薬効成分（例えば、F O Y等のプロテアーゼ阻害剤、免疫抑制剤等）、安定化剤等を含んでいてもよい臓器の保存をするための溶液をいう。

本明細書中、「臓器」としては、手術の際に虚血を被る臓器または臓器移植に用いることができる臓器を挙げることができる。例えば、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、小腸等を挙げることができる。好ましい臓器としては心臓、肝臓、脾臓、腎臓が挙げられる。さらに好ましくは肝臓が挙げられる。

本明細書中、「手術または心停止による虚血が生じる前に s P L A<sub>2</sub>阻害剤を

投与する」とは、例えば、手術を行う際に大量の出血等を防ぐために、臓器に直結している動脈および静脈をクランプする以前に $\text{PLA}_2$ 阻害剤を投与することまたは臓器移植手術に置いて供給者（ドナー：donor）側の心臓が停止する以前に $\text{sPLA}_2$ 阻害剤を投与することを挙げることができる。投与方法としては静脈注射、経口投与等が挙げられる。

本明細書中、「 $\text{sPLA}_2$ 阻害剤を含有する溶液を保存液として用いる」とは、例えば、手術を行う際に直結している動脈または静脈を結紮された臓器の保存液として $\text{sPLA}_2$ 阻害剤を含有する溶液を用いること、移植手術を行う際にドナーから摘出された臓器を受容者（レシピエント：recipient）に移植するまでの臓器の保存液として $\text{sPLA}_2$ 阻害剤を含有する溶液を用いること等を挙げることができる。保存する方法としては、単に臓器を保存液に接触させる方法、臓器に保存液を還流させる方法等が挙げられる。

本明細書中、「手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流する以前に $\text{sPLA}_2$ 阻害剤を投与する」とは、例えば、手術において虚血状態にある臓器に血液を再灌流した際に直ちに $\text{sPLA}_2$ 阻害剤が到達できるように、再灌流前に体内に $\text{sPLA}_2$ 阻害剤を投与することまたは臓器移植手術においてはレシピエントに臓器を移植する以前に $\text{sPLA}_2$ 阻害剤を投与すること等を挙げることができる。投与方法としては静脈注射、経口投与等が挙げられる。

本明細書中、「手術または心停止によって虚血状態にある臓器に血液を再灌流した後に $\text{sPLA}_2$ 阻害剤を投与する」とは、例えば、手術において虚血状態にある臓器に血液を再灌流した後に $\text{sPLA}_2$ 阻害剤を投与すること、臓器移植手術においてはレシピエントに臓器を移植した後に $\text{sPLA}_2$ 阻害剤を投与すること等を挙げることができる。投与方法としては、静脈注射、経口投与等が挙げられる。

本明細書中、「 $\text{sPLA}_2$ 阻害剤を含有する保存液を用いて、摘出した臓器を保存することを特徴とする臓器の保存方法」としては、 $\text{sPLA}_2$ 阻害剤を含有する保存液を摘出した臓器に接触させることによる保存方法、摘出した臓器中に $\text{sPLA}_2$ 阻害剤を含有する保存液を還流する方法等が挙げられる。

【0019】

虚血再灌流障害治療または予防作用を有する化合物が、酸性または塩基性の官能基を有する化合物である場合は、そのもとの化合物よりも水溶性が高く、かつ生理的に適切な様々な塩を形成することができる。代表的な製薬上許容される塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等のアルカリ金属およびアルカリ土類金属の塩が含まれるがそれらに限定されない。塩は溶液中の酸を塩基で処理するか、または酸をイオン交換樹脂に接触させることによって遊離の酸から簡便に製造される。虚血再灌流障害治療または予防作用を有する化合物の比較的無毒の無機塩基及び有機塩基の付加塩、例えば、該化合物と塩を形成するに十分な塩基性を有する窒素塩基から誘導されるアミンカチオン、アンモニウム、第四級アンモニウムは製薬上許容される塩の定義に包含される（例えば、S. M. Bergeら, "Pharmaceutical Salts," J. Phar. Sci., 66, 1-19 (1977)）。さらに虚血再灌流障害治療または予防作用を有する化合物の塩基性基は適当な有機または無機の酸と反応させてアセテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、ピカルボネート、ビスルフェート、ピタータレート、ボレート、ブロミド、カムシレート、カーボネート、クロライド、クラブラネート、シトレート、エデテート、エジシレート、エストレート、エシレート、フルオライド、フマレート、グルセプテート、グルコネート、グルタメート、グリコリアルサニレート、ヘキシルレゾルシネート、ヒドロキシナフトエート、イオダイド、イソチオネート、ラクテート、ラクトビオネート、ラウレート、マレート、マルセエート、マンデレート、メシレート、メチルブロミド、メチルニトレート、メチルスルフェート、ムケート、ナプシレート、ニトレート、オレエート、オキサレート、パルミテート、パントセネート、ホスフェート、ポリガラクトウロネート、サリシレート、ステアレート、スバセテート、スシネート、タネート、タルトレート、トシレート、トチフルオロアセテート、トリフルオロメタンスルホネート、バレレート等の塩を形成する。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。

虚血再灌流障害治療または予防作用を有する化合物が1またはそれ以上のキラ

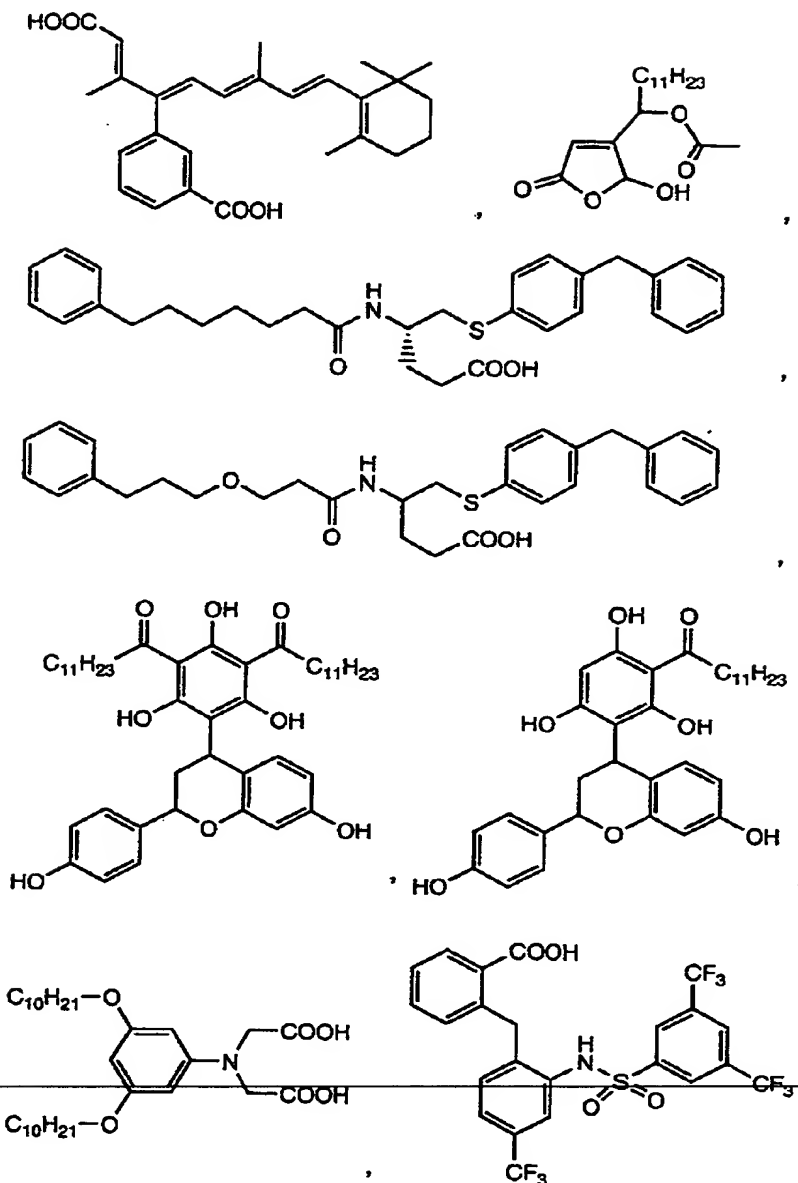
ル中心を有する場合は、光学活性体として存在し得る。同様に、該化合物がアルケニルまたはアルケニレンを含む場合は、シスおよびトランス異性体の可能性が存在する。R-およびS-異性体、シスおよびトランス異性体の混合物やラセミ混合物を含むR-およびS-異性体の混合物は、本発明の範囲に包含される。不斉炭素原子はアルキル基のような、置換基にも存在し得る。このような異性体はすべて、それらの混合物と同様に本発明に包含される。特定の立体異性体が所望である場合は、あらかじめ分割した不斉中心を有する出発物質を、立体特異的反応に付する当業者には公知の方法により製造するか、または立体異性体の混合物を製造してから公知の方法により分割する方法により製造する。

プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する虚血再灌流障害治療または予防作用を有する化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な化合物となる化合物である。該化合物の誘導体は、酸誘導体または塩基誘導体の両者において活性を有するが、酸誘導体が哺乳類生物における溶解性、組織結合性、放出制御において有利である (Bungard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。例えばもとになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル、またはもとになる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミドのような酸性誘導体を含むプロドラッグは当業者にはよく知られている。該化合物が有している酸性基から誘導される単純な脂肪族のまたは芳香族のエステルは好ましいプロドラッグである。さらに好ましくは、酸性基のC1-C6アルキルエステル (例えば、メチルエステル、エチルエステル) である。場合によっては、(アシルオキシ) アルキルエステルまたは((アルコキシカルボニル) オキシ) アルキルエステルのような二重エステル型プロドラッグを製造することもできる。

#### 【0020】

「sPLA<sub>2</sub>阻害剤」なる用語は、sPLA<sub>2</sub>で開始される細胞膜リン脂質の分解を予防または治療上有意に減少させることのできる阻害剤をいう。具体的には前記一般式(I)～(XXIV)で表わされる化合物、XXVIIおよびX

【化 6 1】



「ⅠⅠ型PLA<sub>2</sub>阻害剤」なる用語は、ⅠⅠ型PLA<sub>2</sub>で開始される細胞膜リン脂質の分解を予防または治療上有意に減少させることのできる阻害剤をいう。

52 出証特平11-3078005

本発明治療または予防剤は経口、エアロゾル、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、鼻腔内を含む様々な経路によって投与できる。本発明の製剤は、治療有効量の化合物を製薬上許容される担体または希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。本発明の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

本発明の組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるかまたは担体で希釈されるか、カプセル、サッシャー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半固体、または液体の材料であり、それは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（液体媒質中の固体）、軟膏の型にすることができ、例えば、10%までの活性化合物を含む。本発明虚血再灌流障害治療または予防作用を有する化合物は、投与に先立ち製剤化するのが好ましい。

当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では担体は、固体、液体、または固体と液体の混合物である。例えば、静脈注射のために虚血再灌流障害治療または予防作用を有する化合物を  $2\text{ mg/ml}$  の濃度になるよう、4%デキストロース/0.5%クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固形担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ1またはそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、および/またはゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。

粉末剤では担体は細かく粉砕された活性成分と混合された、細かく粉砕された固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約1〜約99重量%の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトー

ス、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターである。

無菌液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。活性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、または両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解または懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、または適切な油中に細かく砕いた活性成分を散布することによってその他の組成物を製造することもできる。

保存液として用いる場合は、虚血再灌流障害治療または予防作用を有する化合物を滅菌水、滅菌有機溶媒、または両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解または懸濁することができる。臓器の保存に適した他の薬剤を加えてもよい。保存液に必要な薬物濃度としては、臓器の保護効果を示す濃度、例えば、 $0.01\text{ mol/L} \sim 100\text{ mol/L}$ が挙げられる。好ましくは、 $0.1\text{ mol/L} \sim 10\text{ mol/L}$ が挙げられる。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、成人に静注で投与する場合、通常 $0.01 \sim 10\text{ mg/kg/時}$ である。好ましくは、 $0.1 \sim 1\text{ mg/kg/時}$ である。

#### 【0021】

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルキル」なる用語は、指定した数の範囲の炭素原子数を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を意味する。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノナニル、*n*-デカニル、*n*-ウンデカニル、*n*-ドデカニル、*n*-トリデカニル、*n*-テトラデカニル、*n*-ペンタデカニル、*n*-ヘキサデカニル、*n*-ヘプタデカニル、*n*-オクタデカニル、*n*-ノナデカニル、*n*-イコサニル等が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アルケニル

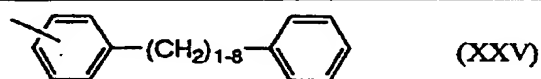


」なる用語は、指定した数の範囲の炭素原子数および1個もしくは2個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を意味する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、クロトニル、イソペンテニル、種々のブテニル異性体等が挙げられる。

本明細書中、「アルキニル」とは、指定した数の範囲の炭素原子数および1個もしくは2個以上の三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の1価の炭化水素基を意味する。二重結合を有していてもよい。例えば、エチニル、プロピニル、6-ヘプチニル、7-オクチニル、8-ノニル等が挙げられる。

本明細書中、「炭素環基」とは、飽和または不飽和であって、置換されたまたは置換されていない、環を形成している原子が水素原子以外は炭素原子のみである5～14員環、好ましくは、5～10員環、さらに好ましくは5～7員環の有機骨格から誘導される基を意味する。上記の炭素環が2～3個連続しているものも包含する。代表的な炭素環基としては、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチル）、シクロアルケニル（シクロブチレニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオプテニル）、フェニル、ナフチル、ノルボルニル、ビスシクロヘプタジエニル、インデニル、スチルベニル、テルフェニリル、フェニルシクロヘキセニル、アセナフチル、アントリル、ビフェニリル、ビベンジリル、および式（XXV）：

【化62】



で表わされるフェニルアルキルフェニル誘導体が挙げられる。

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{22}$ 、および $R^{25}$ における炭素環基としては、フェニル、シクロヘキシル等が好ましい。

【0022】

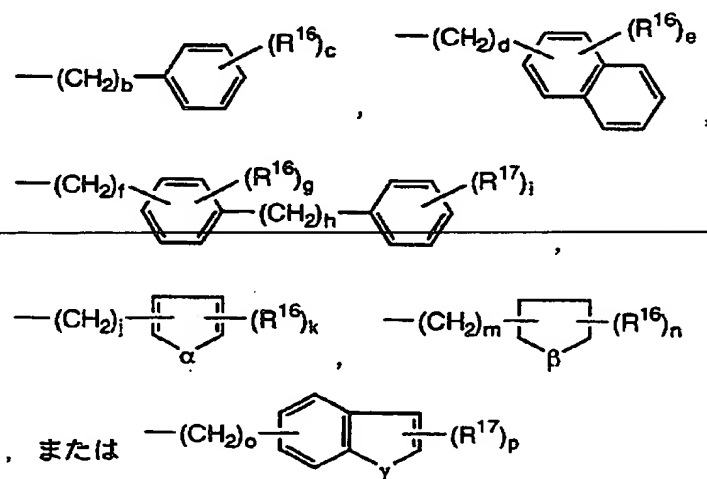
本明細書中、「複素環基」とは、単環式または多環式であって、飽和または不飽和であり、窒素原子、酸素原子、硫黄原子からなる群から選択される1～3の

ヘテロ原子を含む5～14の環原子を有する、置換されたまたは置換されていない複素環骨格から誘導される基を意味する。例えば、ピリジル、ピロリル、フランニル、ベンゾフランニル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、フェニルイミダゾリル、トリアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、インドリル、カルバゾリル、ノルハルマニル、アザインドリル、ベンゾフランニル、ジベンゾフランニル、ジベンゾチオフェニル、インダゾリル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、ベンゾトリアゾリル、アントラニリル、1, 2-ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、プリジニル、ジピリジニル、フェニルピリジニル、ベンジルピリジニル、ピリミジニル、フェニルピリミジニル、ピラジニル、1, 3, 5-トリアジニル、キノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル等が挙げられる。

$R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{22}$ 、および $R^{25}$ における複素環基としては、ピリジル、チエニル等が好ましい。

$R^1$ における炭素環基および複素環としては、式：

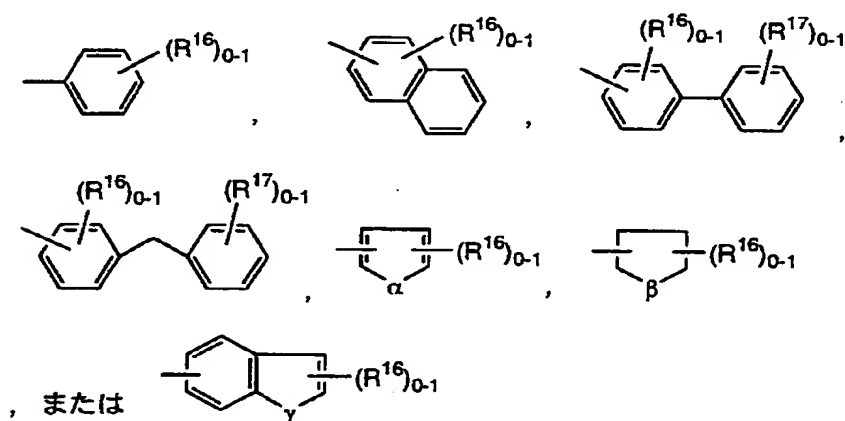
【化63】



(式中、 $b$ 、 $d$ 、 $f$ 、 $h$ 、 $j$ 、 $m$ 、および $o$ はそれぞれ独立して0～2の整数、 $R^{16}$ および $R^{17}$ はそれぞれ独立してハロゲン、C1-C10アルキル、C1-C10アルキルオキシ、C1-C10アルキルチオ、フェニル、およびC1-C1

0ハロアルキルから独立に選択される基、 $\alpha$ は酸素原子または硫黄原子、 $\beta$ は $-\text{CH}_2-$ または $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $\gamma$ は酸素原子または硫黄原子、 $c$ 、 $i$ 、および $p$ は0~5の整数、 $e$ は0~7の整数、 $g$ は0~4の整数、 $k$ および $n$ はそれぞれ独立して0~3の整数)が好ましい。 $c$ 、 $e$ 、 $f$ 、 $g$ 、 $i$ 、 $k$ 、 $n$ 、および/または $p$ が2以上の場合、複数個の $\text{R}^{16}$ および複数個の $\text{R}^{17}$ はそれぞれ異なってもよい。 $\text{R}^{16}$ がナフチル基の置換基である場合は、当該ナフチル基上の任意の位置で置換し得る。さらに好ましくは、式:

【化64】



(式中、 $\text{R}^{16}$ 、 $\text{R}^{17}$ 、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、および $\gamma$ は前記と同意義)が挙げられる。 $\text{R}^{16}$ がナフチル基の置換基である場合は、当該ナフチル基上の任意の位置で置換し得る。

【0023】

本明細書中、「非妨害性置換基」とは、上記の「炭素環基」、「複素環基」、および基本骨格の置換基として適当な基を意味する。例えば、 $\text{C}1-\text{C}10$ アルキル、 $\text{C}2-\text{C}6$ アルケニル、 $\text{C}2-\text{C}6$ アルキニル、 $\text{C}7-\text{C}12$ アラルキル（例えば、ベンジルおよびフェネチル）、 $\text{C}7-\text{C}12$ アルカリル、 $\text{C}3-\text{C}8$ シクロアルキル、 $\text{C}3-\text{C}8$ シクロアルケニル、フェニル、トリル、キシリル、ビフェニリル、 $\text{C}1-\text{C}10$ アルキルオキシ、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルキルオキシ $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル（例えば、メチルオキシメチル、エチルオキシメチル、メチルオキシエチル、およびエチルオキシエチル）、 $\text{C}1-\text{C}6$ アルキルオキシ $\text{C}1-\text{C}6$

アルキルオキシ（例えば、メチルオキシメチルオキシ、およびメチルオキシエチルオキシ）、C1-C6アルキルカルボニル（例えば、メチルカルボニルおよびエチルカルボニル）、C1-C6アルキルカルボニルアミノ（例えば、メチルカルボニルアミノおよびエチルカルボニルアミノ）、C1-C6アルキルオキシアミノ（例えば、メチルオキシアミノおよびエチルオキシアミノ）、C1-C6アルキルオキシアミノカルボニル（例えば、メチルオキシアミノカルボニルおよびエチルオキシアミノカルボニル）、モノまたはジC1-C6アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、およびエチルメチルアミノ）、C1-C10アルキルチオ、C1-C6アルキルチオカルボニル（例えば、メチルチオカルボニルおよびエチルチオカルボニル）、C1-C6アルキルスルフィニル（例えば、メチルスルフィニルおよびエチルスルフィニル）、C1-C6アルキルスルホニル（例えば、メチルスルホニルおよびエチルスルホニル）、C2-C6ハロアルキルオキシ（例えば、2-クロロエチルオキシおよび2-ブロモエチルオキシ）、C1-C6ハロアルキルスルホニル（例えば、クロロメチルスルホニルおよびブロモメチルスルホニル）、C1-C10ハロアルキル、C1-C6ヒドロキシアルキル（例えば、ヒドロキシメチルおよびヒドロキシエチル）、C1-C6アルキルオキシカルボニル（例えば、メチルオキシカルボニルおよびエチルオキシカルボニル）、 $-(CH_2)_{1-8}-O-(C1-C6アルキル)$ 、ベンジルオキシ、アリールオキシ（例えば、フェニルオキシ）、アリールチオ（例えば、フェニルチオ）、 $-(CONHSO_2R^{76})$ 、 $-CHO$ 、アミノ、~~アミジノ、ハロゲン、カルバミル、カルボキシル、カルブアルキルオキシ、~~  
 $-(CH_2)_{1-8}-COOH$ （例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル、およびカルボキシプロピル）、シアノ、シアノグアニジノ、グアニジノ、ヒドラジド、ヒドラジノ、ヒドロキシ、ヒドロキシアミノ、ニトロ、ホスフォノ、 $-SO_3H$ 、チオアセタール、チオカルボニル、C1-C6カルボニル、炭素環基、複素環基等が挙げられる（ $R^{76}$ はC1-C6アルキルまたはアリール）。これらは、C1-C6アルキル、C1-C6アルキルオキシ、C2-C6ハロアルキルオキシ、C1-C6ハロアルキル、およびハロゲンからなる群から選択される1もしくは2以上の置換基で置換されていてもよい。

$R^1$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^{25}$ の「非妨害性置換基で置換された」の「非妨害性置換基」としては、ハロゲン、C1-C6アルキル、C1-C6アルキルオキシ、C1-C6アルキルチオ、C1-C6ハロアルキルが好ましい。さらに好ましくは、ハロゲン、C1-C3アルキル、C1-C3アルキルオキシ、C1-C3アルキルチオ、C1-C3ハロアルキルが挙げられる。

$R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{60}$ 、 $R^{61}$ 、 $R^{72}$ 、および $R^{73}$ における「非妨害性置換基」としては、C1-C6アルキル、アラルキル、C1-C6アルキルオキシ、C1-C6アルキルチオ、C1-C6ヒドロキシアルキル、C2-C6ハロアルキルオキシ、ハロゲン、カルボキシ、C1-C6アルキルオキシカルボニル、アリーロキシ、アリールチオ、炭素環基、または複素環基が好ましい。さらに好ましくは、C1-C6アルキル、アラルキル、カルボキシ、C1-C6ヒドロキシアルキル、フェニル、またはC1-C6アルキルオキシカルボニルが挙げられる。

#### 【0024】

本明細書中、「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

本明細書中、「シクロアルキル」とは、指定した数の範囲の炭素原子数を有する、環状の1価の炭化水素基を意味する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。

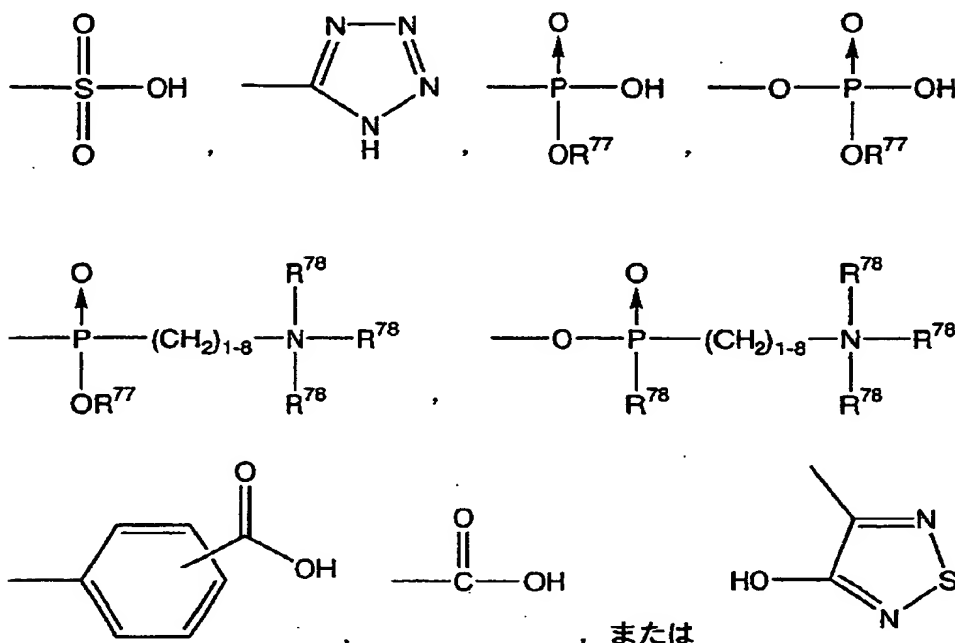
本明細書中、「シクロアルケニル」とは、指定した数の範囲の炭素原子数および1個もしくは2個以上の二重結合を有する、環状の1価の炭化水素基を意味する。例えば、1-シクロプロペニル、2-シクロプロペニル、1-シクロブテニル、2-シクロブテニル等が挙げられる。

本明細書中、「アルキルオキシ」としては、例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「アルキルチオ」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ等が挙げられる。

本明細書中、「酸性基」とは、適当な連結原子（後に「酸性基との連結基」として定義する）を介して基本骨格に結合している時、水素結合を可能にするプロトン供与体として働く有機基を意味する。例えば、式：

【化 6 5】

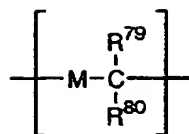


（式中、 $R^{77}$ は水素原子、金属、またはC1-C10アルキル、 $R^{78}$ はそれぞれ独立して水素原子またはC1-C10アルキル）で表わされる基が挙げられる。好ましくは、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、または $P(O)(OH)_2$ が挙げられる。さらに好ましくは、 $-COOH$ が挙げられる。

【0025】

本明細書中、「酸性基との連結基」とは、 $-(L^2)-$ なる記号で表わされる2価連結基を意味し、通常の関係では基本骨格の「酸性基」を連結する役目をする。例えば、式：

【化 66】



(式中、Mは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{81})-$ 、または $-\text{S}-$ 、 $\text{R}^{79}$ および $\text{R}^{80}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $\text{C}1-\text{C}10$ アルキル、アリール、アラルキル、カルボキシ、またはハロゲン)で表わされる基が挙げられる。好ましくは、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{81})-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、または $-\text{O}-\text{CH}((\text{CH}_2)_2\text{Ph})-$ (式中、 $\text{R}^{81}$ は $\text{C}1-\text{C}6$ アルキル、Phはフェニル)が挙げられる。さらに好ましくは、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ または $-\text{S}-\text{CH}_2-$ が挙げられる。

本明細書中、「酸性基との連結基の長さ」なる用語は、基本骨格と「酸性基」をつなぐ連結基 $-(\text{L}^2)-$ の最短の鎖の原子の数(水素原子を除く)を意味する。 $-(\text{L}^2)-$ に炭素環がある場合、算出した炭素環の直径とほぼ等しい数の原子として計数する。従って、酸性基との連結基におけるベンゼン環およびシクロヘキサン環は、 $-(\text{L}^2)-$ の長さを2原子として計数する。好ましい長さは、2~3である。

本明細書中、「ハロアルキル」とは、任意の位置で前記「ハロゲン」により置換された前記「アルキル」を意味する。例えば、クロロメチル、トリフルオロメチル、2-クロロメチル、2-ブromoメチル等が挙げられる。

本明細書中、「ヒドロキシアルキル」とは、任意の位置でヒドロキシにより置換された前記「アルキル」を意味する。例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル等が挙げられる。ヒドロキシメチルが好ましい。

本明細書中、「ハロアルキルオキシ」の「ハロアルキル」は前記と同義である。例えば、2-クロロエチルオキシ、2-トリフルオロエチルオキシ、2-クロロエチルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を意

味する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。特に、フェニル、1-ナフチルが好ましい。

本明細書中、「アラルキル」とは、前記「アルキル」に前記「アリアル」が置換したもので、これらは置換可能な全ての位置で結合しうる。例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル（例えば、3-フェニルプロピル）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル）等が挙げられる。

本明細書中、「アルキルオキシカルボニル」としては、例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、n-プロプルオキシカルボニル等が挙げられる。

本明細書中、「アリアルオキシ」としては、フェニルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「アリアルチオ」としては、フェニルチオ等が挙げられる。

本明細書中、「ハロフェニル」とは前記「ハロゲン」で1または2個所以上置換されたフェニルを包含する。例えば、フルオロフェニル、クロロフェニル、ブロモフェニル、ヨードフェニル、ジフルオロフェニル、ジクロロフェニル、ジブロモフェニル、トリフルオロフェニル、トリクロロフェニル、トリブロモフェニル、クロロフルオロフェニル、ブロモクロロフェニル等が挙げられる。

【0026】

#### 【発明の実施の形態】

本発明虚血再灌流障害治療または予防剤としての作用を以下のように検討した。

---

実験動物としては、ビーグル犬（メス、10-12kg）を用いる。気管内挿管による全身麻酔管理下に、門脈および大腿静脈と外頸静脈の間にバイパスを作成し、肝周囲靱帯の完全剥離後、肝十二指腸間膜、肝上下の下大静脈をそれぞれclumpし、いわゆるTotal Hepatic Vascular Exclusion Modelを作成する。この間の2時間は先のバイパスから補助循環を行う。阻血は2時間とし、unclumpにより再灌流せしめる。再灌流後3時間まで開腹下に各種変化を確認し閉腹する（この間、麻酔維持の方法は既存のプロトコールに従うものとし、血圧の変動その他を麻酔の方法の違いによって補正することはない）。手術終了後は2週間の生存の是非を確認する。



検体化合物の投与時期としては、温阻血前投与および温阻血後投与にて実験を行う。投与方法としては、静脈注射による投与を採用する。

抹消動脈および肝静脈からの経時的なサンプリングによる各種肝機能関連因子の測定および肝組織血流量を測定した。

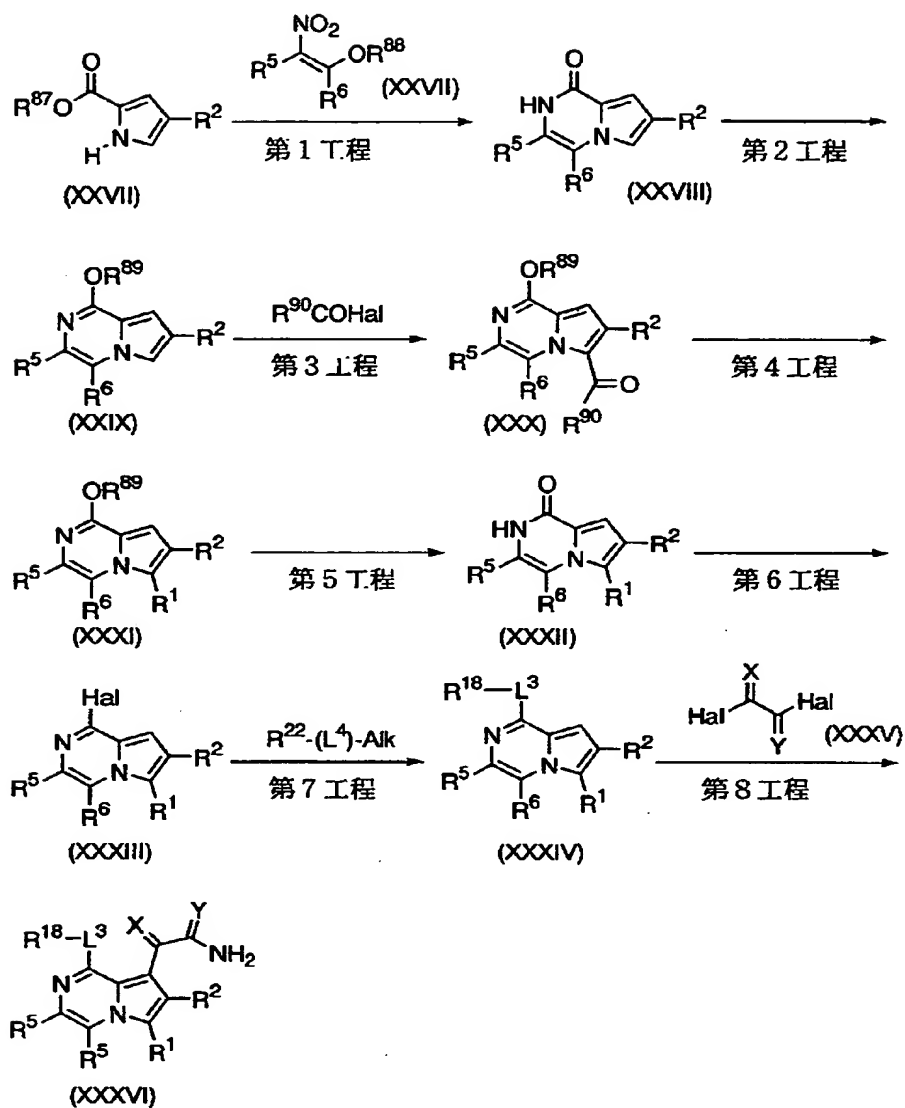
冷阻血 12 時間で生じる組織障害は、1 時間の温阻血障害に相当することが知られている。すなわち、本実験系では臓器移植手術における 1 時間温阻血および 12 時間の冷保存を想定することができる。

【0027】

一般式 (I) ~ (XX) で表わされる化合物は、EP-620214 (特開平 7-010838、US-5578634)、EP-620215 (特開平 7-025850、US-5684034)、EP-675110 (特開平 7-285933、US-5654326)、WO96/03120 (特開平 10-505336)、WO96/03376 (特開平 10-503208、US-5641800)、WO96/03383 (特開平 10-505584)、WO97/21664 (EP-779271)、WO97/21716 (EP-779273)、WO98/18464 (EP839806)、WO98/24437 (EP846687)、WO98/24756、WO98/24794、WO98/25609 等に記載されている公知の方法により合成することができる。

一般式 (XXI) および (XXII) で表わされる化合物は、以下のスキームにしたがって合成することができる。

## 【化 67】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{18}$ 、 $X$ 、 $Y$ 、および  $L^3$  は前記と同意義、 $R^{87}$ 、 $R^{88}$ 、および  $R^{89}$  は  $C1-C3$  アルキル、 $R^{90}$  は  $R^1$  の残基、 $Hal$  はハロゲン、 $Alk$  はアルカリ金属を示す)

## 【0028】

## (第 1 工程)

本工程は、ピロロ[1,2-a]ピラジン環を構築する工程であり、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1990, 311-314に記載の方法に従って行うことができる。

## (第2工程)

本工程は、1位のケトンをアルキルオキシ基に変換する工程である。化合物 (XXVII) にオキシ塩化リン、フェニルホスホニックジクロリド等のハロゲン化剤を加え、1～8時間、好ましくは、3～5時間加熱還流する。得られた化合物を、アルコール溶媒中 (例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール)、C1-C3アルコールのアルカリ金属化合物 (例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド) およびp-トルエンスルフィン酸ナトリウム等を加え、70℃～120℃、好ましくは、80～100℃で5～36時間、好ましくは12～24時間攪拌する。通常の後処理を行うことにより、化合物 (XXIX) を得ることができる。

## (第3工程)

本工程は、ピロロ [1, 2-a] ピラジンの6位に置換基を導入する工程であり、フリーデルクラフト反応を用いることにより行うことができる。化合物 (XXIX) を1, 2-ジクロロエタン、塩化メチレン等の溶媒に溶解し、-78℃～10℃、好ましくは-20℃～氷冷下で、 $R^{90}COH_{a1}$  およびルイス酸 (例えば、 $AlCl_3$ 、 $SbF_5$ 、 $BF_3$ 等) をゆっくり加え、-10℃～10℃、好ましくは0℃～10℃で5～30分、好ましくは10～20分間攪拌する。また、この反応は、溶媒を用いずに、化合物 (XXIX) を $R^{90}COH_{a1}$  に溶解した後、上記と同様に行うことができる。通常の後処理を行うことにより、化合物 (XXX) を得ることができる (J. Med. Chem., 39, 3636-58(1996)参照)。

## (第4工程)

本工程は、ピロロ [1, 2-a] ピラジンの6位のカルボニル基を還元、メチレンに変換する工程である。ルイス酸 (例えば、 $AlCl_3$ 等) を塩化メチレン、テトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、-20℃～10℃、好ましくは氷冷下にて、ボロン-*t*-ブチルアミンコンプレックス、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を加え、5～30分、好ましくは、10～20分間攪拌する。この反応液中に、-20℃～10℃、好ましくは氷冷下にて、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等に溶解した化合物 (XXX) を加え、好ましくは20～30分攪拌し、さらに15℃～40℃、好ましくは20～30℃にて1～5時間、好ましくは2

～3時間攪拌する。通常の後処理を行うことにより、化合物(XXXI)を得ることができる(J. Med. Chem., 39, 3636-58(1996)参照)。

(第5工程)

本工程は、1位のアルキルオキシ基をケトンに変換する工程である。化合物(XXXI)に濃塩酸等の酸を加え、80～150℃、好ましくは、100℃～120℃にて1～5時間、好ましくは、2～3時間攪拌する。通常の後処理を行うことにより、化合物(XXXII)を得ることができる。

(第6工程)

本工程は、1位のケトンをハロゲンに変換する工程である。化合物(XXXII)にオキシ塩化リン、フェニルホスホニックジクロリド等のハロゲン化剤を加え、1～8時間、好ましくは、3～5時間加熱還流する。通常の後処理を行うことにより、化合物(XXXIII)を得ることができる。

(第7工程)

本工程は、1位のハロゲンを( $-L^3-R^{18}$ )に変換する工程である。 $R^{18}-L^3-H$ とナトリウム等のアルカリ金属化合物の懸濁液に、化合物(XXXIII)およびp-トルエンスルフィン酸ナトリウム等を加え、70℃～120℃、好ましくは、80～100℃で5～36時間、好ましくは12～24時間攪拌する。通常の後処理を行うことにより、化合物(XXXIV)を得ることができる。

(第8工程)

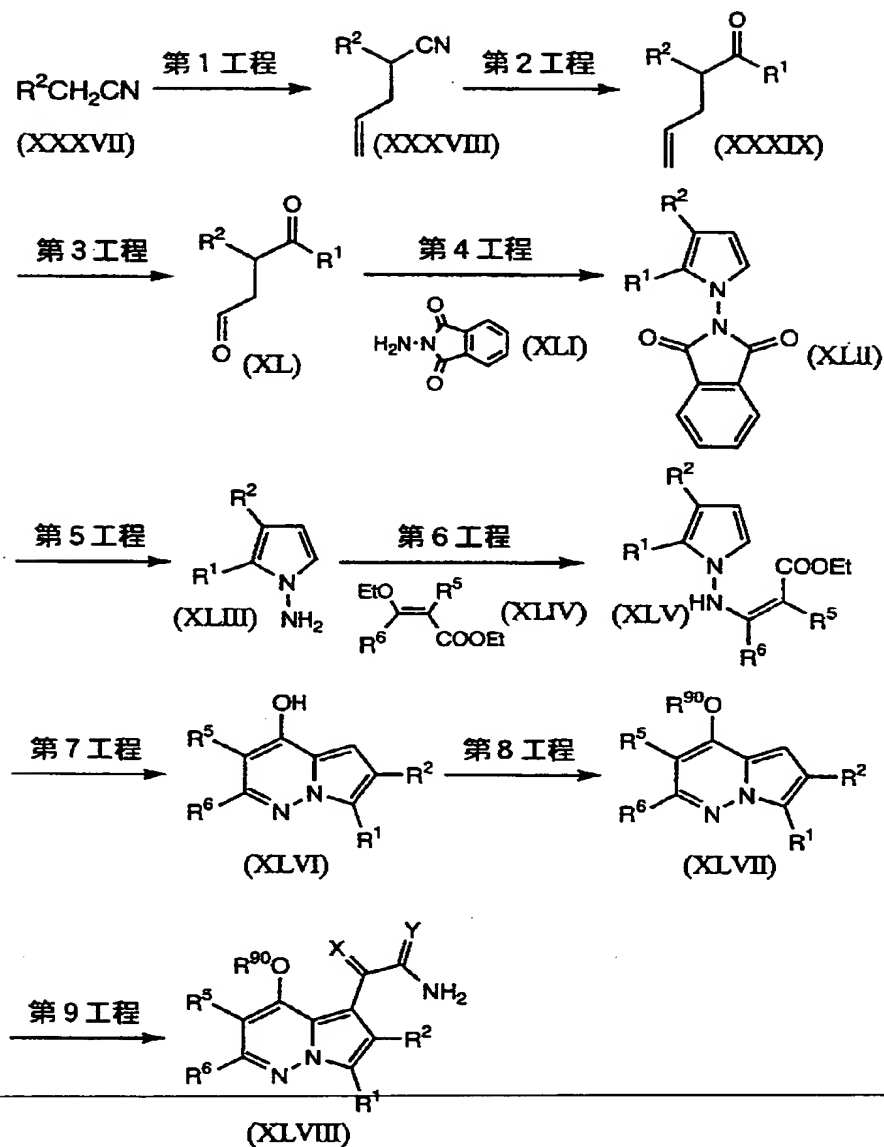
本工程は、8位に置換基を導入する工程である。化合物(XXXIV)をI、2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、 $Hal-C(=X)-C(=Y)-Hal$ (例えば、塩化オキサリル)およびN-メチルモルホリン、トリエチルアミン等の塩基を加え、30℃～70℃、好ましくは、40～60℃で1～10時間、好ましくは、3～6時間攪拌する。反応液を冷アンモニア水にそそぎ、5～30分、好ましくは、10～20分攪拌する。通常の後処理を行うことにより、化合物(XXXVI)を得ることができる。

【0029】

一般式(XXIII)および(XXIV)で表わされる化合物は、以下のスキ

ームにしたがって合成することができる。

【化 68】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、X、およびYは前記と同意義、 $R^{90}$ は酸性基を示す)

【0030】

(第1工程)

市販されているまたは公知の方法により容易に得られる化合物 (XXXVII) をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエー

テル等の溶媒に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}\sim-20^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-78^{\circ}\text{C}\sim-60^{\circ}\text{C}$ にてリチウムジイソプロピルアミド、*n*-ブチルリチウム等の塩基を加えた後、同温度にてアシルブロミド、アシルクロリド等のアルケニルハライドを加え、1時間 $\sim$ 24時間、好ましくは1時間 $\sim$ 8時間反応させる。通常の後処理を行うことにより、化合物(XXXVII)を得ることができる(J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, 1987, 1986参照)。

#### (第2工程)

化合物(XXXVII)をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等の溶媒に溶解し、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-15^{\circ}\text{C}\sim-10^{\circ}\text{C}$ でグリニャール試薬( $\text{R}^1\text{MgHal}$ : Halはハロゲンを示す)を加え、 $-20^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 25^{\circ}\text{C}$ にて1 $\sim$ 15時間、好ましくは1 $\sim$ 8時間反応させる。通常の後処理を行うことにより化合物(XXXIX)を得ることができる(Synthesis, 996, 1988参照)。

#### (第3工程)

本工程は分子内の二重結合をオゾン酸化する工程である。化合物(XXXIX)をジクロロメタン、酢酸エチル、メタノール等に溶解し、 $-78^{\circ}\text{C}\sim 0^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-78^{\circ}\text{C}\sim-60^{\circ}\text{C}$ にてオゾンを通じる。生成したオゾンニドを単離することなく、ジメチルスルフィド、トリフェニルホスフィン、トリエトキシホスフィン、亜鉛-酢酸、接触水素添加等により還元的処理を行いアルデヒド体(XL)を得ることができる。

#### (第4工程)

化合物(XL)をジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒に溶解し、化合物(XLI)および塩酸、硫酸、酢酸等の酸を加えた後、 $50^{\circ}\text{C}\sim 100^{\circ}\text{C}$ にて0.5 $\sim$ 3時間反応させることによりN位がフタルイミドで保護されたピロール誘導体(XLII)を得ることができる(Chem. Ber., 102, 3268, 1969参照)。

#### (第5工程)

本工程は化合物(XLII)のフタルイミドを脱保護する工程である。通常行われる脱保護反応(Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Gre

en (John Wiley & Sons) 参照) により行うことができる。例えば、化合物 (X I) をエタノール等のアルコール溶媒に溶解し、ヒドラジンを加え、50℃～100℃にて0.5～3時間反応させることによりアミノ体 (X L I I I) を得ることができる。

(第6工程)

本工程はアミノ基のアルキル化を行う工程である。化合物 (X L I I I) と化合物 (X L I V) を100℃～150℃にて10～60分反応させることにより、化合物 (X L V) を得ることができる (J. Heterocyclic Chem., 31, 409, 1994 参照)。

(第7工程)

本工程は、ピロロ [1, 2-b] ピリダジン環を構築する工程である。化合物 (X L V) をDowtherm-A、SAS-296等の溶媒に溶解し、150℃～250℃にて1～8時間反応させることによりピロロ [1, 2-b] ピリダジン誘導体 (X L V I) を得ることができる (J. Heterocyclic Chem., 31, 409, 1994 参照)。4位のヒドロキシル基は、通常の反応でハロゲンへと変換した後、チオール基等へ変換することができる。

(第8工程)

化合物 (X L V I) をテトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の溶媒に溶解し、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の塩基および $R^{26}-Hal$  ( $Hal$  はハロゲン) を加え、0℃～100℃、好ましくは20～40℃で1～15時間反応させることにより化合物 (X L V I I) を得ることができる。

(第9工程)

本工程は、5位に置換基を導入する工程である。化合物 (X L V I I) を1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、 $Hal-C(=X)-C(=Y)-Hal$  (例えば、塩化オキサリル) およびN-メチルモルホリン、トリエチルアミン等の塩基を加え、30℃～70℃、好ましくは、40～60℃で1～10時間、好ましくは、3～6時間攪拌する。反応液を冷アンモニア水にそそぎ、5～30分、好ましくは、10～20分攪拌する。通常の後処理を行うことにより、化合物 (X L V I I) を得ることができる。

実施例中、以下の略号を使用する。

A S T : Aspartate transaminase : アスパラギン酸トランスアミナーゼ

A L T : Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ

L D H : Lactic dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素

H T B F : Hepatic tissue blood flow : 肝組織血流量

m i n : 分

h : 時間

【0031】

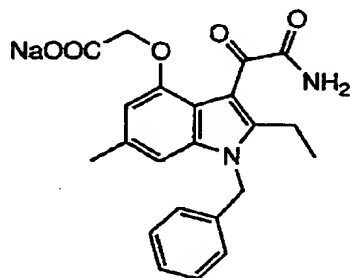
### 【実施例】

#### 実施例1 虚血前投与における肝機能関連因子の測定

実験動物としては、ビーグル犬（メス、10-12kg）を用いる。気管内挿管による全身麻酔管理下に、門脈および大腿静脈と外頸静脈の間にバイパスを作成し、肝周囲靱帯の完全剥離後、肝十二指腸間膜、肝上下の下大静脈をそれぞれclumpし、いわゆるTotal Hepatic Vascular Exclusion Modelを作成する。この間2時間は先のバイパスから補助循環を行う。阻血は2時間とし、unclumpにより再灌流せしめる。再灌流後3時間まで開腹下に各種変化を確認し閉腹する（この間、麻酔維持の方法は既存のプロトコールに従うものとし、血圧の変動その他を麻酔の方法の違いによって補正することはない）。抹消動脈血を採血し、肝機能の指標としてA S T、A L T、およびL D Hを測定した。手術終了後は2週間の生存の是非を確認する。

化合物（1）：

【化69】



実験群は化合物（1）の投与の有無により2群に分類する。すなわち、麻酔維



持のための薬物のみを投与するコントロール群と、化合物(1)の投与を追加した治療群である。コントロール群は12頭、治療群は6頭とする。

化合物(1)は、阻血前1時間から阻血までの1時間、末梢静脈から持続静注にて、 $0.2\text{ mg/kg/hr}$ で投与した。

その結果を図1～図3に示した。

#### 【0032】

#### 実施例2 虚血前投与における肝組織血流量の測定

レーザードップラー法を用いて肝組織血流量を測定した。

その結果を図4に示した。

#### 実施例3 虚血後投与における肝組織血流量の測定

実施例1と同様の方法で実験を行った。ただし、化合物(1)は再灌流前20分から再灌流後40分までの1時間、末梢静脈から持続静注にて、 $0.2\text{ mg/kg/hr}$ で投与した。

その結果を図5～図7に示した。

#### 実施例4 虚血後投与における肝組織血流量の測定

実施例2および実施例3と同様の方法を用いて、肝組織血流量を測定した。

その結果を図8に示した。

#### 【0033】

図1から治療群ではコントロール群と比較してASTの値を有意に抑制していることから、化合物(1)の虚血前投与により肝機能が維持されていることがわかる。

図2から治療群ではコントロール群と比較してALTの値を有意に抑制していることから、化合物(1)の虚血前投与により肝機能が維持されていることがわかる。

図3から治療群ではコントロール群と比較してLDHの値を有意に抑制していることから、化合物(1)の虚血前投与により肝機能が維持されていることがわかる。

図4からコントロール群では虚血状態に陥る前に比較して肝臓における血流量が低下しているが、化合物(1)を虚血前投与した治療群においては再灌流後の

肝血流量がコントロール群より有意に上昇していることがわかる。

図 5 から治療群ではコントロール群と比較して A S T の値を有意に抑制していることから、化合物 (1) の虚血後投与により肝機能が維持されていることがわかる。

図 6 から治療群ではコントロール群と比較して A L T の値を有意に抑制していることから、化合物 (1) の虚血後投与により肝機能が維持されていることがわかる。

図 7 から治療群ではコントロール群と比較して L D H の値を有意に抑制していることから、化合物 (1) の虚血後投与により肝機能が維持されていることがわかる。

図 8 からコントロール群では虚血状態に陥る前に比較して肝臓における血流量が低下しているが、化合物 (1) を虚血前投与した治療群においては再灌流後の肝血流量がコントロール群より有意に上昇していることがわかる。

【0034】

#### 製剤例

以下に示す製剤例 1 ~ 8 は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明虚血再灌流障害治療または予防作用を有する化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの水和物を意味する。

#### 製剤例 1

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

	用量 (mg / カプセル)
活性成分	250
デンプン (乾燥)	200
ステアリン酸マグネシウム	10
合計	460 mg

#### 製剤例 2

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

	用量 (mg/錠剤)
活性成分	250
セルロース (微結晶)	400
二酸化ケイ素 (ヒューム)	10
ステアリン酸	5
合計	665 mg

成分を混合し、圧縮して各重量 665 mg の錠剤にする。

### 製剤例 3

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

	重量
活性成分	0.25
エタノール	25.75
プロペラント 22 (クロロジフルオロメタン)	74.00
合計	100.00

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント 22 の一部に加え、 $-30^{\circ}\text{C}$  に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

### 製剤例 4

活性成分 60 mg を含む錠剤は次のように製造する：

活性成分	60 mg
デンプン	45 mg
微結晶性セルロース	35 mg
ポリビニルピロリドン (水中 10% 溶液)	4 mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
滑石	1 mg
合計	150 mg

活性成分、デンプン、およびセルロースは No. 45 メッシュ U. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物を No. 14 メッシュ U. S. のふるいに通す。このようにして得た顆粒を 50℃ で乾燥して No. 18 メッシュ U. S. のふるいに通す。あらかじめ No. 60 メッシュ U. S. のふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量 150 mg の錠剤を得る。

#### 製剤例 5

活性成分 80 mg を含むカプセル剤は次のように製造する：

活性成分	80 mg
デンプン	59 mg
微結晶性セルロース	59 mg
ステアリン酸マグネシウム	2 mg
合計	200 mg

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45 メッシュ U. S. のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに 200 mg ずつ充填する。

#### 製剤例 6

活性成分 225 mg を含む坐剤は次のように製造する：

活性成分	225 mg
飽和脂肪酸グリセリド	2000 mg
合計	2225 mg

活性成分を No. 60 メッシュ U. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ 2 g の型に入れて冷却する。

#### 製剤例 7

活性成分 50 mg を含む懸濁剤は次のように製造する：

活性成分	50 mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50 mg

シロップ	1. 25 ml
安息香酸溶液	0. 10 ml
香料	q. v.
色素	q. v.
精製水を加え合計	5 ml

活性成分を No. 45 メッシュ U. S. のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

#### 製剤例 8

静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分	100 mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000 ml

上記成分の溶液は通常、1 分間に 1 ml の速度で患者に静脈内投与される。

【0035】

#### 【発明の効果】

本発明に係る  $PLA_2$  阻害剤は、虚血再灌流障害の治療または予防作用を有する。従って臓器が虚血を被る手術および臓器移植手術の際の虚血再灌流障害治療または予防剤として有効である。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】 縦軸に測定値（単位 IU/L）、横軸に時間を取り（2 h/I は虚血後 2 時間を意味し、その他の時間は還流後の時間を表わす）、肝機能の指標として AST の変化を示すグラフである。

【図2】 縦軸に測定値（単位 IU/L）、横軸に時間を取り（再灌流後の時間を表わす）、肝機能の指標として ALT の変化を示すグラフである。

【図3】 縦軸に測定値（単位 IU/L）、横軸に時間を取り（2 h/I は虚血後 2 時間を意味し、その他の時間は還流後の時間を表わす）、肝機能の指標として LDH の変化を示すグラフである。

【図4】 縦軸に虚血前値に対する割合(%)、横軸に時間を取り(p r e 1 5 m i nは化合物(1)投与後15分、5 m i n / Iは虚血後5分、5 m i n / Rは還流後5分を意味する)、虚血状態の前後における局所の血流量の変化を示すグラフである。

【図5】 縦軸に(単位 I U / L)、横軸に時間を取り(再灌流後の時間を表わす)、肝機能の指標としてA S Tの変化を示すグラフである。

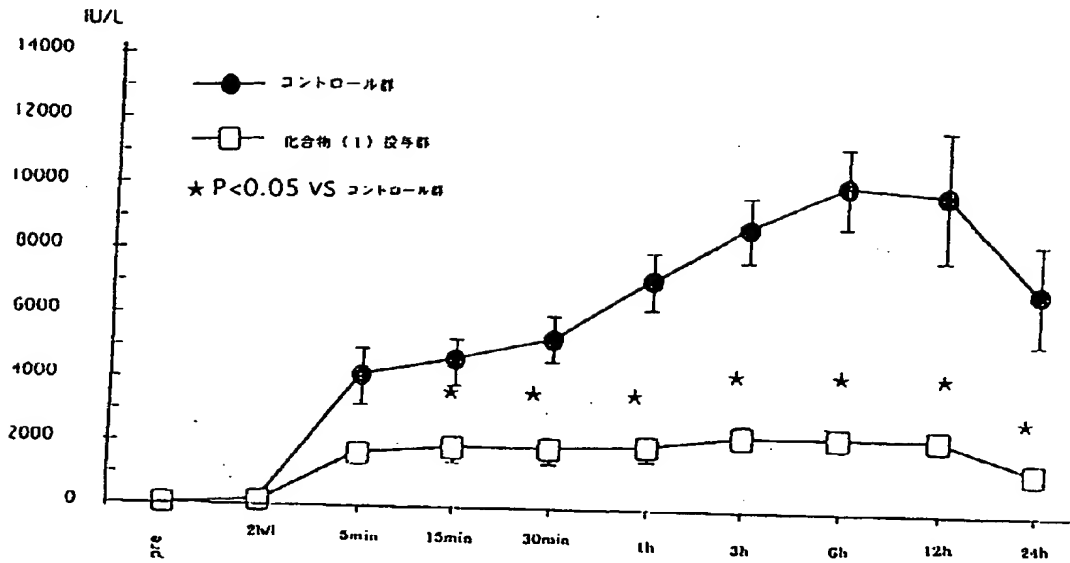
【図6】 縦軸に測定値(単位 I U / L)、横軸に時間を取り(再灌流後の時間を表わす)、肝機能の指標としてA L Tの変化を示すグラフである。

【図7】 縦軸に測定値(単位 I U / L)、横軸に時間を取り(2 h / Iは虚血後2時間を意味し、その他の時間は還流後の時間を表わす)、肝機能の指標としてL D Hの変化を示すグラフである。

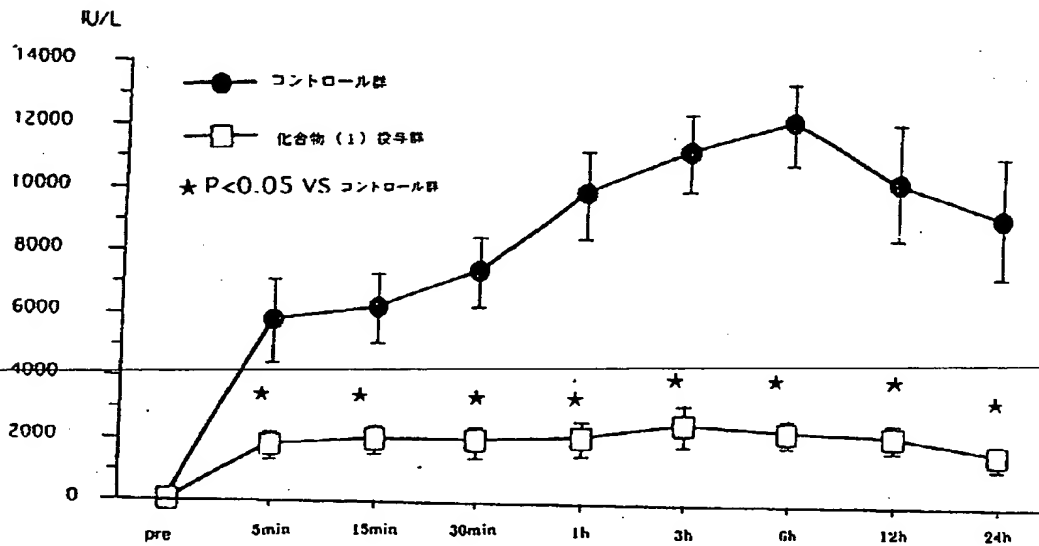
【図8】 縦軸に虚血前値に対する割合(%)、横軸に時間を取り(p r e 1 5 m i nは虚血前45分、5 m i n / Iは虚血後5分、5 m i n / Rは還流後5分を意味する)、虚血状態の前後における局所の血流量の変化を示すグラフである

【書類名】 図面

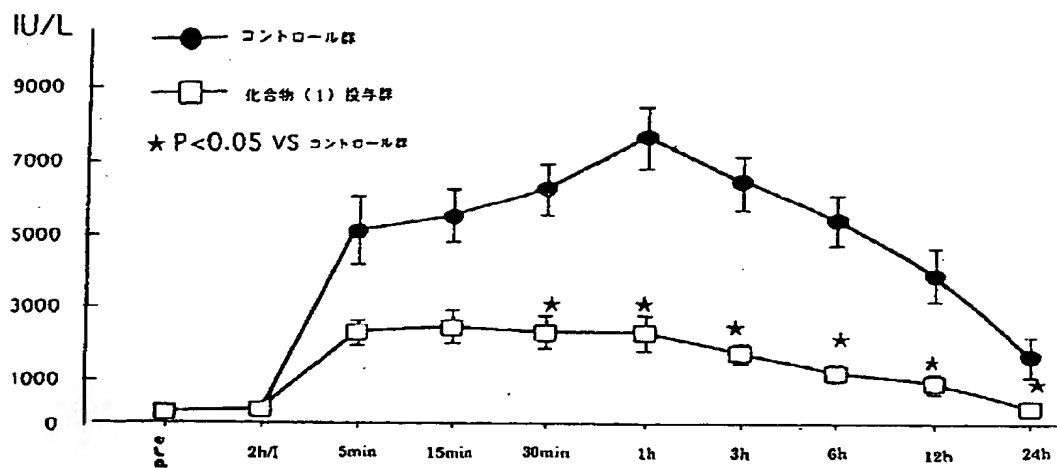
【図 1】



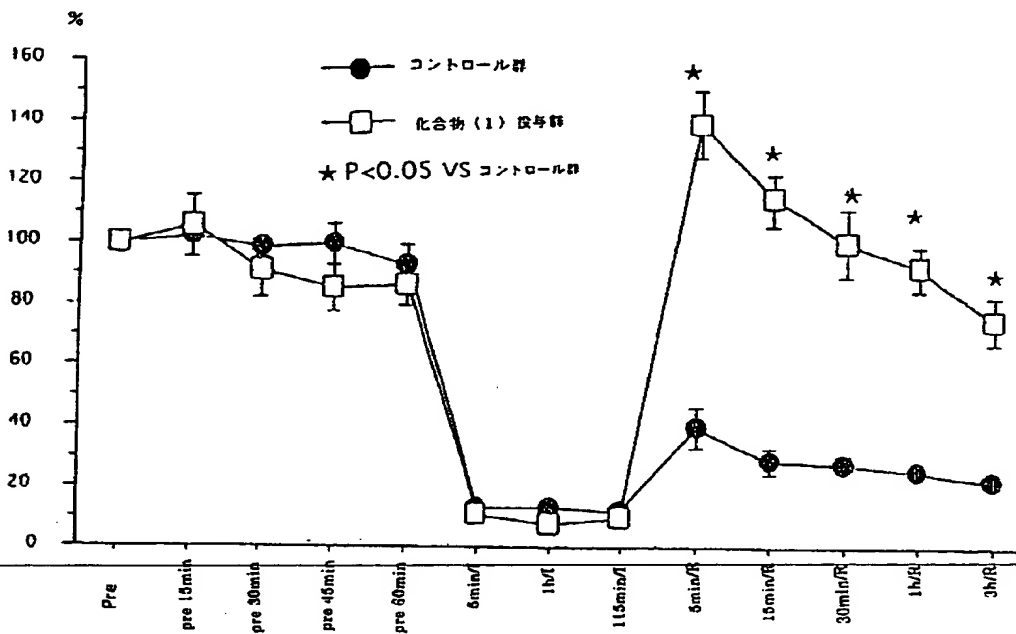
【図 2】



【図3】

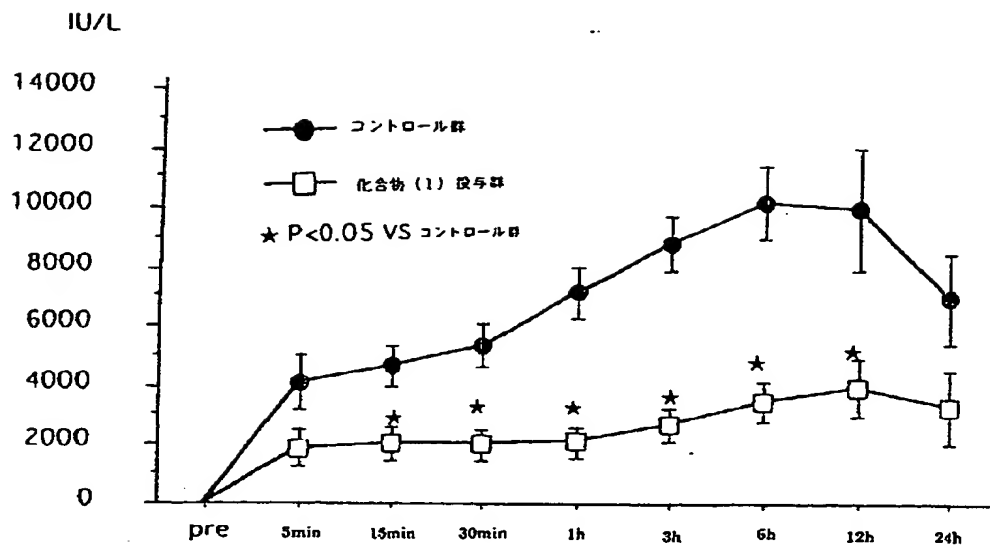


【図4】

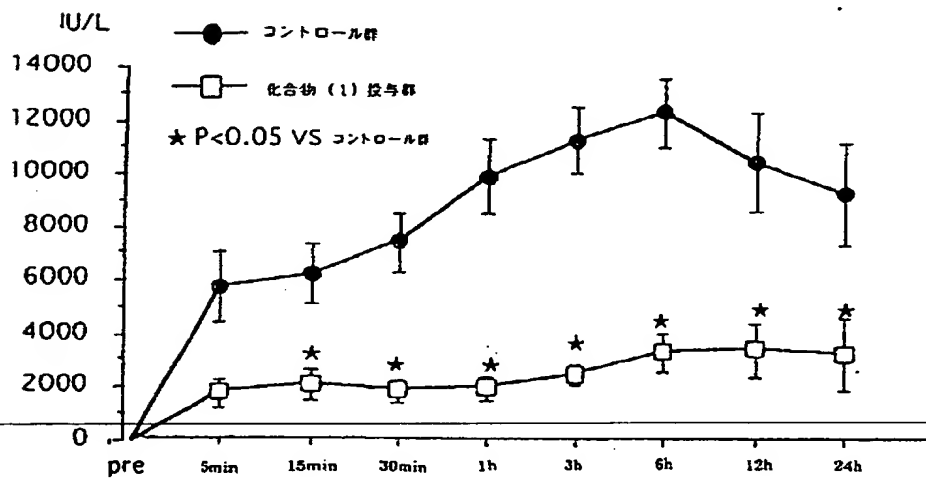




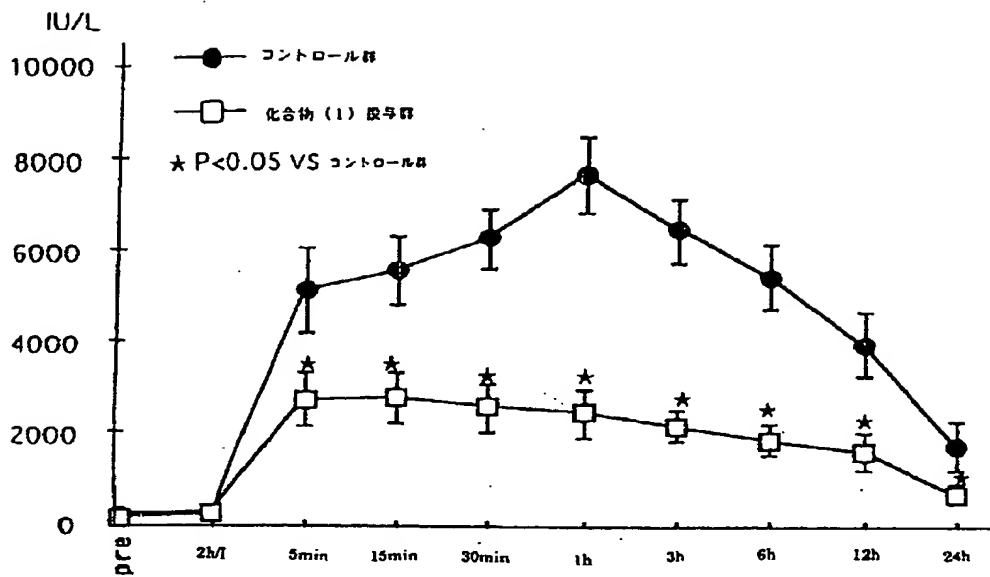
【図 5】



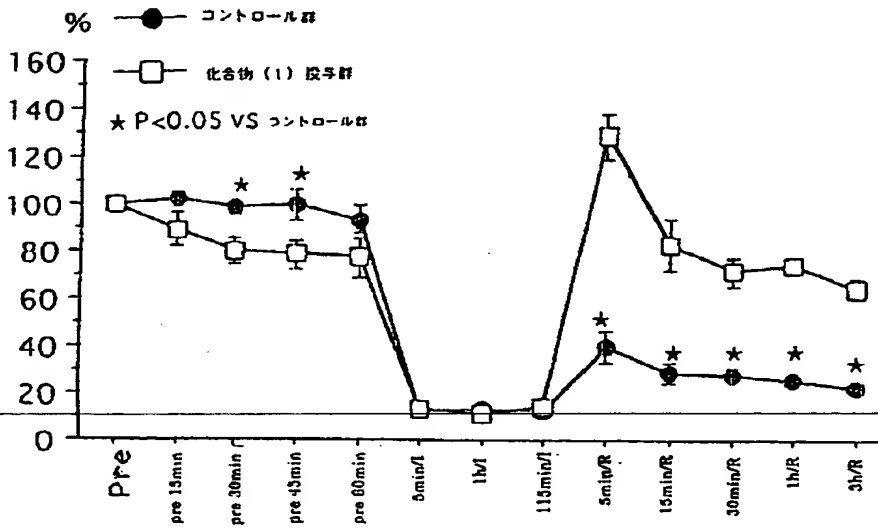
【図 6】



【図 7】



【図 8】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 虚血再灌流障害治療または予防剤を提供する。

【解決手段】 s P L A<sub>2</sub>阻害剤を有効成分として含有する虚血再灌流障害治療または予防剤。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】 申請人  
【識別番号】 000001926  
【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号  
【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社  
【代理人】  
【識別番号】 100108970  
【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義  
製薬株式会社 特許部  
【氏名又は名称】 山内 秀晃

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001926]

1. 変更年月日 1990年 8月23日  
[変更理由] 新規登録  
住 所 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号  
氏 名 塩野義製薬株式会社

THIS PAGE BLANK (USPTO)